

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**CRIBADO DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS EN
PREMATUROS DE PESO ADECUADO Y NEONATOS DE BAJO PESO PARA
LA EDAD GESTACIONAL**

TESIS DOCTORAL

LUIS ESCOSA GARCÍA

Madrid, 2017

Cribado de la infección congénita por citomegalovirus en prematuros de peso adecuado y neonatos de bajo peso para la edad gestacional

Luis Escosa García

LUGAR DE PRESENTACIÓN

Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría.

LUGAR DE INVESTIGACIÓN

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

DIRECTORAS

Dras. D^a María José Mellado Peña y D^a Teresa del Rosal Rabes

TRIBUNAL

Presidente: Prof. Dr. D. Javier Arístegui Fernández.

Miembros:

Prof. Dr. D. Félix Omeñaca Teres.

Prof. Dra. D^a Teresa Hernández-Sampelayo Matos.

Prof. Dr. D. David Moreno Pérez.

Prof. Dr. D. Daniel Blázquez Gamero.

TÍTULO A QUE OPTA

Doctor en Pediatría

FECHA DE PRESENTACIÓN

Curso 2016/17

© Luis Escosa García, 2017

Correo electrónico: luisescosa1983@hotmail.com

“¿Sabes lo que me gustaría ser? ¿Sabes lo que me gustaría ser de verdad si pudiera elegir? (...) Muchas veces me imagino que hay un montón de niños jugando en un campo de centeno. Miles de niños. Y están solos, quiero decir que no hay nadie mayor vigilándolos. Sólo yo. Estoy al borde de un precipicio y mi trabajo consiste en evitar que los niños caigan a él. En cuanto empiezan a correr sin mirar adónde van, yo salgo de donde esté y los cojo. Eso es lo que me gustaría hacer todo el tiempo. Vigilarlos. Yo sería el guardián entre el centeno. Te parecerá una tontería pero es lo único que de verdad me gustaría hacer. Sé que es una locura”.

El guardián entre el centeno, 1951.

J. D. Salinger

“El disparate, si está vivo, es verdad; el teorema, si está muerto, es mentira”.

Carta a Sebastián Gasch, 1928.

Federico García Lorca

“Varias veces emprendí el estudio de la metafísica, pero me interrumpió la felicidad”.

Macedonio Fernández

A mi hija Candela, que sonríe despierta y sonríe dormida.

A mi mujer Coral.

A mis padres y mi hermana.

AGRADECIMIENTOS

A María José Mellado Peña y Teresa del Rosal Rabes, directoras de esta tesis doctoral, por su empuje para completar la realización de este proyecto, por sus sugerencias, sus aportaciones y sus ánimos.

A Fernando Baquero-Artigao, médico adjunto del Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Universitario La Paz, experto en infecciones congénitas y perinatales, por su apoyo a lo largo de los años y sus enseñanzas en torno a la infección congénita por citomegalovirus. La idea original de este proyecto parte de su intuición y la capacidad para poder desarrollarlo debe mucho a su generosidad.

A Alida Alcolea y Fernando Ruiz, pediatras que durante su periodo de residencia colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

A José Quero y Félix Omeñaca, jefes del Servicio de Neonatología durante el periodo de realización del presente estudio.

A María Pilar Romero, microbióloga del Hospital Universitario La Paz, y las compañeras técnicas del laboratorio de microbiología, que con extraordinaria dedicación realizaron el cultivo mediante “*shell vial*” en todas las muestras. Este proyecto no se podría haber realizado sin ellas.

A Emilio Cendejas, microbiólogo del Hospital Universitario La Paz, por su colaboración diaria en la asistencia clínica y su autorización para la realización de las fotografías que ilustran este proyecto.

A Julio García Rodríguez, jefe del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario La Paz, por su generosa colaboración.

A Alfredo Pérez-Rivilla, microbiólogo del Hospital Universitario “12 de Octubre”, colaborador en el primer estudio de prevalencia de la infección congénita por citomegalovirus en una población general de recién nacidos sanos en España y que generosamente me facilitó la información relativa a ese estudio incluida en este proyecto.

A Eduardo Fiat, informático de la Universidad de Zaragoza, por su orientación estadística inicial en esta investigación. Al Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz.

A mi amiga pediatra e infectóloga María del Carmen Suárez Arrabal, que amablemente me ayudó aportando algunas correcciones al Resumen.

A María Luisa Maquedano, bibliotecaria del Hospital La Paz, por el excelente material orientador para la realización de proyectos de tesis doctoral y sus consejos bibliográficos.

A Daniel Blázquez, coordinador del Registro Estatal de Infección Congénita por Citomegalovirus (REDICCMV), impulsor de esta modélica red multicéntrica en España.

A todos mis compañeros del Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Universitario La Paz, especialmente a mis compañeros de la Unidad de Patología Compleja, a nuestra jefa de sección, Cristina Calvo, a mi compañero de despacho desde hace algunos años, Francisco Javier Aracil y, con un recuerdo especial y cariñoso, a María Isabel de José Gómez, ya fallecida, que siempre me ayudó e impulsó en el campo de las Enfermedades Infecciosas Pediátricas.

Al personal de la Biblioteca Pública “Miguel de Cervantes” de Colmenar Viejo, una parte de esta tesis doctoral se ha redactado entre sus libros.

A mis amigos José Manuel Reales, José Andrés Cruz y David Diges.

A mis suegros, Teresa y Paco.

A mis padres, Luis y Nuria, especialmente en esta ocasión por sus ánimos y empuje para concluir este proyecto.

A mi mujer Coral debo un agradecimiento especial. Esta tesis doctoral hubiera sido inabordable de no haber contado con su apoyo día a día. La redacción de la misma ha coincidido con los últimos meses de embarazo y los primeros 7 meses de vida de nuestra hija Candela. La felicidad de la compañía de mi mujer y mi hija ha sido el motor de este proyecto, muy por encima de las dificultades surgidas.

A todos los pacientes con infección congénita por citomegalovirus y sus familias.

RESUMEN

Introducción. El citomegalovirus (CMV) produce la infección congénita más frecuente en el mundo en la actualidad siendo la primera causa de hipoacusia de origen no genético en la edad pediátrica y condicionando secuelas en el neurodesarrollo. Afecta en nuestro medio al 0,3-0,7% de los recién nacidos. Los pacientes asintomáticos (85-90% al nacimiento) no están exentos de desarrollar secuelas (13,5%). En Europa, el 65% de los pacientes con secuelas relacionadas con la infección congénita por CMV las desarrollan sin evidencia clínica en el periodo neonatal que permita actuar de forma precoz para minimizar su impacto o evitarlas. El cribado auditivo neonatal tan solo detecta el 5,2% de los pacientes afectados. Los neonatos prematuros o aquellos de bajo peso para la edad gestacional (BPEG) se han considerado tradicionalmente grupos de riesgo potencial para presentar la infección.

Hipótesis. El cribado de la infección congénita por CMV en neonatos con prematuridad o BPEG podría permitir mejorar el diagnóstico precoz de los pacientes con infección congénita por CMV. La comparación de la prevalencia en los diferentes subgrupos permitirá establecer poblaciones diana con una rentabilidad elevada para la realización de un screening sistemático.

Objetivos. (1) Principal: Identificar la población diana de neonatos que, considerando la edad gestacional y peso al nacimiento, presenta mayor rentabilidad para la realización de un cribado de la infección congénita por CMV en nuestro medio. (2) Secundarios: Determinar la prevalencia de la infección congénita por CMV en neonatos prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y neonatos de BPEG (independientemente de su edad gestacional) en nuestro medio. Describir las características clínicas y secuelas a largo plazo de nuestra cohorte. Establecer la capacidad del screening en nuestra cohorte para revelar un diagnóstico temprano de la infección congénita por CMV.

Material y métodos. Se realizó un estudio descriptivo observacional transversal en dos grupos: prematuros de PAEG (Grupo 1) y neonatos prematuros y a término de BPEG (Grupo 2) ingresados en un Servicio de Neonatología. Se realizó cultivo “*shell vial*” en muestra urinaria para CMV en las primeras 2 semanas de vida, así como el cribado auditivo neonatal. Además, entre los pacientes con infección congénita por CMV, se recogió la presencia y características de la sintomatología, así como las secuelas presentes a los 4 años de seguimiento. Se calculó la prevalencia de la infección

congénita por CMV en los prematuros de PAEG (Grupo 1) y en los neonatos de BPEG, independientemente de su edad gestacional (Grupo 2), comparando posteriormente los resultados.

Resultados. Se incluyeron 1.322 pacientes, 1.006 fueron prematuros de PAEG (Grupo 1) y 316 neonatos de BPEG (Grupo 2). La prevalencia de la infección congénita por CMV entre los prematuros de PAEG fue del 0,2% (2 casos entre 1.006 pacientes). La prevalencia entre los neonatos de BPEG fue del 1,6% (5 casos entre 316 pacientes, $p=0,003$). El cribado auditivo fue patológico al nacimiento en el 4,7% de los pacientes del Grupo 1 y en el 3,7% del Grupo 2, sin resultar significativa esta diferencia. Entre los 7 pacientes diagnosticados de infección congénita por CMV, tan sólo 3 presentaron síntomas graves al nacimiento, fundamentalmente alteraciones en la exploración física y en la neuroimagen, mientras que 2 pacientes fueron completamente asintomáticos. El 57,2% de los casos (4/7) presentaron criterios de crecimiento intrauterino restringido (CIR) en las ecografías prenatales, pero tan sólo 1 caso presentó criterios de CIR simétrico. El 100% de los casos superó el cribado auditivo neonatal, incluso aquellos con sintomatología grave. Un paciente con sintomatología grave falleció en el periodo neonatal. Tras 4 años de seguimiento, 5 pacientes mantienen los controles en nuestro hospital. Un paciente, con sintomatología grave al nacimiento, presenta secuelas neurológicas leves.

Conclusiones. Atendiendo a la edad gestacional y peso al nacimiento, la población de neonatos de BPEG (prematuros o a término) es el grupo que presenta una mayor prevalencia de la infección congénita por CMV. En este grupo de recién nacidos, la prevalencia de infección congénita por CMV (1,6%) es superior a la de la población general. Por tanto, la realización de un cribado sistemático en nuestro medio en dicho grupo de pacientes sería una medida a considerar para mejorar la detección precoz de la infección congénita por CMV.

Descriptores. Infecciones por Citomegalovirus; Cribado; Enfermedades del Recién Nacido; Anomalías Congénitas; Sordera; Prematuro; Nacimiento Prematuro; Edad Gestacional.

ABSTRACT

Background. CMV is the most common congenital infection worldwide. It is also the most frequent non-hereditary cause of sensorineural hearing loss in children and an important cause of neurodevelopmental delay. It affects 0.3-0.7% of all live-born neonates in our setting. Asymptomatic infants at birth (85-90%) may also develop late sequelae (13.5%). In Europe, 65% patients with sequelae caused by congenital CMV infection do not present clinical signs at birth. These infants remain undiagnosed and without any intervention to improve future outcomes. Universal hearing screening at birth identifies only 5.2% of congenital CMV-infected children. Preterm or small for gestational age (SGA) infants have been considered at potential risk of congenital CMV infection.

Hypothesis. Newborn screening of preterm or SGA neonates may improve the early diagnosis of congenital CMV infection. The comparison of the prevalence in these subgroups will allow establishing target populations with a high potential benefit from systematic screening.

Aims. (1) Main: To identify the neonatal population according to gestational age and birth weight with the highest congenital CMV infection prevalence so that a systematic screening may be indicated in our setting. (2) Secondary: To establish congenital CMV infection prevalence in preterm infants with adequate weight for gestational age (AWGA) and preterm and full-term SGA newborns in our setting. Likewise we aim to characterize clinical findings and long-term sequelae in our cohort. Finally we aim to assess the screening potential to reveal an early diagnosis of congenital CMV infection in our cohort.

Methods. An observational cross-sectional study was performed in two groups: preterm infants with AWGA (Group 1) and preterm and full-term SGA infants (Group 2) admitted to a Neonatology Unit. CMV “shell vial” urine culture assay was performed within the first 2 weeks of life. Hearing screening was also performed. In infants with congenital CMV infection, clinical signs and symptoms at birth were collected as well as long-term sequelae after a 4-year follow-up. Prevalence of congenital CMV infection was calculated in preterm infants with AWGA (Group 1) and preterm and full-term SGA infants (Group 2), comparing both groups.

Results. We included 1322 infants, 1006 preterm infants with AWGA (Group 1) and 316 preterm and full-term SGA infants (Group 2). Congenital CMV infection prevalence in Group 1 was 0.2% (2/1006) whereas prevalence in Group 2 was 1.6% (5/316; $p=0,003$). A total of 4.7% infants in Group 1 and 3.7% in Group 2 failed newborn hearing screening, with no significant differences between both groups. Of the 7 newborns with confirmed congenital CMV infection, only 3 presented with severe disease, mainly clinically detectable signs and neuroimaging abnormalities, whereas 2 patients were asymptomatic. Fifty-seven per cent of cases (4/7) were diagnosed with intrauterine growth restriction, but only 1 was symmetrical. All patients passed newborn hearing screening, even those with severe disease at birth. One of these infants with severe clinical presentation died during the neonatal period. At the 4-year follow-up, compliance with hospital visits was kept in 5 patients. One patient with severe presentation at birth had mild neurologic sequelae.

Conclusions. According to gestational age and birth-weight, preterm and full-term SGA infants is the group with the highest congenital CMV infection prevalence (1.6%), which is higher than the global prevalence among all live-born neonates. Therefore a systematic screening of this population should be considered in our setting, as this intervention would improve the early diagnosis of congenital CMV infection.

Descriptors. Cytomegalovirus Infections; Neonatal Screening; Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities; Hearing Loss; Infant, Premature; Premature Birth; Gestational Age; Infant, Small for Gestational Age.

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE TABLAS	23
LISTA DE FIGURAS	25
LISTA DE IMÁGENES	27
ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS	29

1. INTRODUCCIÓN	33
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
3. MATERIAL Y MÉTODOS	75
4. RESULTADOS	87
5. DISCUSIÓN	103
6. APLICABILIDAD CLÍNICA DEL ESTUDIO	123
7. IMPACTO EN SALUD PÚBLICA DEL ESTUDIO	127
8. CONCLUSIONES	131
9. REFERENCIAS	135

ANEXOS	155
ÍNDICE ANTROPONÍMICO	159

ÍNDICE DETALLADO

LISTA DE TABLAS	23
LISTA DE FIGURAS	25
LISTA DE IMÁGENES	27
ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS	29

1. INTRODUCCIÓN	33
1.1. Biología del virus	36
1.2. Patogenia e inmunología	38
1.2.1. Placenta	39
1.2.2. Inmunología de la infección congénita	40
Inmunidad innata	40
Inmunidad adquirida	41
1.3. Epidemiología	43
Epidemiología en España	46
Prevalencia de infección congénita por CMV en prematuros	46
1.4. Clínica	48
Clínica durante el periodo fetal	48
Clínica en el recién nacido con infección sintomática por CMV	49
1.5. Diagnóstico. Screening y obstáculos	54
Diagnóstico en la gestante	54
Diagnóstico de la infección congénita por CMV en el feto	56

Diagnóstico en el recién nacido	56
Estrategias de screening	58
Diagnóstico retrospectivo	61
1.6. Pronóstico. Secuelas	62
Factores pronósticos durante el embarazo	62
Tratamiento en la gestación con gammaglobulina hiperinmune	64
Factores pronósticos en el recién nacido	64
Factores clínicos	64
Factores radiológicos	66
Factores virológicos	66
1.7. Manejo y tratamiento. Seguimiento	67
Tratamiento farmacológico	67
Seguimiento	68
Audición	68
Neurodesarrollo	69
Oftalmológico	69
1.8. Justificación	70
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
Hipótesis	73
Objetivos	73
Objetivo principal	73
Objetivos secundarios	73

3. MATERIAL Y MÉTODOS	75
Diseño del estudio	77
Ámbito del estudio	77
Sujetos del estudio. Criterios de inclusión y exclusión	77
3.1. Recogida de datos	79
3.2. Variables del estudio	79
Variables sociodemográficas	79
Variables clínicas	79
3.3. Definiciones	80
3.4. Realización del estudio microbiológico y auditivo	81
Estudio microbiológico	81
Muestra	81
Técnica	81
Estudio auditivo	85
3.5. Consideraciones éticas	85
3.6. Estadística	86
4. RESULTADOS	87
4.1. Descripción general de la serie	89
4.1.1. Distribución de los casos	89
4.1.2. Características sociodemográficas y del embarazo	90
4.2. Características al nacimiento	91
4.2.1. Grupo 1. Neonatos prematuros de peso adecuado para la edad gestacional	91
Edad gestacional	91
Datos antropométricos	92

4.2.2. Grupo 2. Neonatos de bajo peso para la edad gestacional	93
Edad gestacional	93
Datos antropométricos	94
4.2.3. Comparación de las características al nacimiento entre grupos	95
Datos antropométricos	95
4.3. Cribado de la infección congénita por citomegalovirus (CMV)	97
4.4. Cribado auditivo	99
4.5. Síntomas de la infección congénita	100
4.5.1. Definición de los casos y utilidad del cribado para el diagnóstico temprano	100
4.5.2. Signos clínicos prenatales y neonatales	101
4.6. Secuelas a largo plazo	102
5. DISCUSIÓN	103
5.1. Análisis de las características sociodemográficas y del embarazo en los grupos estudiados	107
5.2. Análisis de las características al nacimiento en los grupos estudiados	108
5.3. Análisis del cribado de la infección congénita por CMV en los grupos estudiados	109
Prematuros de peso adecuado para la edad gestacional	109
Neonatos de bajo peso para la edad gestacional	114
5.4. Análisis de los resultados del cribado auditivo en los grupos estudiados	117
5.5. Análisis de los síntomas de la infección congénita	118
5.6. Análisis de las secuelas a largo plazo	120
5.7. Limitaciones del estudio	121

	Índice detallado
6. APLICABILIDAD CLÍNICA DEL ESTUDIO	123
7. IMPACTO EN SALUD PÚBLICA DEL ESTUDIO	127
8. CONCLUSIONES	131
9. REFERENCIAS	135
<hr/>	
ANEXOS	155
ÍNDICE ANTROPONÍMICO	159

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de la infección congénita por CMV en diferentes poblaciones generales de recién nacidos.....	45
Tabla 2. Prevalencia del CMVc en distintas poblaciones de recién nacidos prematuros.....	47
Tabla 3. Signos clínicos y su frecuencia en los neonatos con infección congénita por CMV sintomáticos al nacimiento.....	52
Tabla 4. Signos clínicos y su frecuencia en los neonatos con infección congénita por CMV sintomáticos al nacimiento (incluyendo pacientes con diagnóstico de CMVc según screening neonatal).....	53
Tabla 5. Indicaciones de estudio diagnóstico para CMVc en el recién nacido.....	57
Tabla 6. Sensibilidad de la PCR para CMV en muestra de sangre seca de pruebas metabólicas.....	60
Tabla 7. Valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) según hallazgos ecográficos y parámetros en líquido amniótico y sangre fetal durante la gestación para la presentación de infección sintomática por CMV al nacimiento.....	63
Tabla 8. Características de la hipoacusia según la presencia o ausencia de síntomas al nacimiento en pacientes con infección congénita por CMV.....	65
Tabla 9. Secuelas neurológicas según la presencia o ausencia de síntomas al nacimiento en pacientes con infección congénita por CMV.....	65
Tabla 10. Pruebas complementarias diagnósticas necesarias en el recién nacido con CMVc.....	67
Tabla 11. Comparación de las características sociodemográficas y del embarazo en los dos grupos de estudio.....	90
Tabla 12. Distribución según la edad gestacional al nacimiento entre los prematuros de peso adecuado para la edad gestacional.....	91
Tabla 13. Distribución según la edad gestacional al nacimiento entre los neonatos de bajo peso para la edad gestacional.....	93

Tabla 14. Longitud para la edad gestacional. Distribución dicotómica según valores $p \geq 10$ o $p < 10$ para la edad gestacional y sexo entre los prematuros de PAEG (Grupo 1) y neonatos de BPEG (Grupo 2).....	96
Tabla 15. Perímetro cefálico para la edad gestacional. Distribución dicotómica según valores $p \geq 10$ o $p < 10$ para la edad gestacional y sexo entre los prematuros de PAEG (Grupo 1) y neonatos de BPEG (Grupo 2).....	96
Tabla 16. Alteraciones ecográficas prenatales y alteraciones clínicas en el periodo neonatal de los pacientes con infección congénita por CMV de nuestro estudio.....	101
Tabla 17. Secuelas a los 4 años de edad entre los pacientes con infección congénita por CMV de nuestro estudio.....	102
Tabla 18. Análisis conjunto de los estudios sobre la prevalencia de la infección congénita por CMV en distintas poblaciones de recién nacidos prematuros.....	112
Tabla 19. Prevalencia de la infección congénita por CMV en estudios que analizan muestras poblacionales de recién nacidos pretérmino y con bajo peso para la edad gestacional simultáneamente.....	115

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representación esquemática del citomegalovirus humano.....	35
Figura 2. Relación lineal entre la prevalencia de CMVc y la seroprevalencia de CMV en gestantes de la misma población basada en estudios de distinta procedencia geográfica.....	44
Figura 3. Interpretación de los resultados serológicos durante el primer trimestre de la gestación y manejo recomendado.....	55
Figura 4. Seguimiento auditivo recomendado de los pacientes con infección congénita por CMV según Shah y colaboradores.....	69
Figura 5. Evolución de la muestra en nuestro estudio.....	78
Figura 6. Grupos de estudio según edad gestacional y peso al nacimiento.....	89
Figura 7. Distribución porcentual según la edad gestacional al nacimiento entre los prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (N=1.006).....	91
Figura 8. Distribución porcentual según la edad gestacional al nacimiento entre los neonatos de bajo peso para la edad gestacional (N=316).....	93
Figura 9. Percentiles (P50, P25, P75) para los valores antropométricos en prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (Grupo 1) y neonatos de bajo peso para la edad gestacional (Grupo 2).....	95
Figura 10. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio para cribado de la infección congénita por CMV tras la aplicación de los criterios de exclusión.....	97
Figura 11. Prevalencia de la infección congénita por CMV en prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (Grupo 1) y neonatos de bajo peso para la edad gestacional (Grupo 2).....	98
Figura 12. Evolución de la muestra para el resultado del cribado auditivo neonatal en nuestro estudio.....	99
Figura 13. Evolución de la muestra para la presencia de síntomas de infección congénita por CMV al nacimiento en nuestro estudio.....	100

Figura 14. Algoritmo de propuesta para la realización del cribado de la infección por CMV en prematuros con peso <1.500 gramos al nacimiento.
REDICCMV.....113

LISTA DE IMÁGENES

Imagen 1. Centrifugadora utilizada para la realización del cultivo por “ <i>shell vial</i> ” de CMV.....	82
Imagen 2. Material necesario para la realización del cultivo por “ <i>shell vial</i> ” de CMV.....	83
Imagen 3. Microscopio de fluorescencia utilizado para la lectura del cultivo por “ <i>shell vial</i> ” de CMV.....	84
Imagen 4. Cultivo positivo para CMV según técnica “ <i>shell vial</i> ”. Lectura con microscopio de fluorescencia.....	84

ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS

°C: grados Celsius.

μL: microlitro.

χ²: Chi-cuadrado de Pearson.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ARN: ácido ribonucleico.

AWGA: *adequate weight for gestational age*.

BPEG: bajo peso para la edad gestacional.

c/ml: copias por mililitro.

CI: coeficiente intelectual.

CIR: crecimiento intrauterino restringido.

cm: centímetros.

CMV: citomegalovirus.

CMVc: citomegalovirus congénito.

CO₂: dióxido de carbono.

CV: carga viral.

dB: decibelios.

DS: desviación estándar.

EEUU: Estado Unidos de América.

EG: edad gestacional.

Ej: ejemplo.

gr: gramos.

GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

HULP: Hospital Universitario La Paz.

IC: intervalo de confianza.

IFN- γ : interferón gamma.

IgG: inmunoglobulina G.

IgM: inmunoglobulina M.

IL: interleucina.

IU: *International Unit*.

L: litro.

LA: líquido amniótico.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LRN: longitud del recién nacido.

MEM: Medio mínimo esencial de Eagle.

mg: miligramos.

mL: mililitro.

mm³: milímetro cúbico.

mseg: milisegundos.

NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

NK: *natural-killer*.

ORL: otorrinolaringología.

PAEG: peso adecuado para la edad gestacional.

PBS: *phosphate-buffered saline*.

PC: perímetro cefálico.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PCRN: perímetro cefálico del recién nacido.

PCRq: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa.

PEATC-A: potenciales evocados auditivos de tronco cerebral automatizados.

PRN: peso del recién nacido.

REDICCMV: Registro Estatal de Infección Congénita por Citomegalovirus.

RIQ: rango intercuartílico.

RM: resonancia magnética.

RN: recién nacido.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

SGA: *small for gestational age*.

SNC: sistema nervioso central.

TGF- β : factor de crecimiento transformante beta.

Th: células T colaboradoras.

TLR2: *Toll-like receptor 2*.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

TORCH: Toxoplasma, Otros, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes simplex.

UCIN: Unidad/es de Cuidados Intensivos Neonatales.

UK: *United Kingdom*.

ULR: *Unique Long Region*.

uNK: *uterine natural-killer cells*.

USR: *Unique Short Region*.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

x g: fuerza centrífuga relativa.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es la infección congénita más frecuente en la actualidad en todo el mundo. Se trata de la primera causa de hipoacusia de origen no genético en la edad pediátrica, produciendo además secuelas en el neurodesarrollo(1). El CMV se aisló por primera vez en 1956, aunque la infección ya había sido descrita en 1881 en tejidos fetales con inclusiones citomegálicas(2). La infección en el feto se produce por vía transplacentaria en el contexto de una primoinfección aguda en la gestante, una reactivación del virus latente o la reinfección por una cepa distinta a la previa. La mayoría de las gestantes que adquieren la infección no presentan síntomas o tienen escasa expresividad. La mayoría de los recién nacidos con infección congénita por CMV nacen asintomáticos, pudiendo no obstante presentar secuelas posteriormente. La secuela más frecuente es la sordera progresiva(3,4).

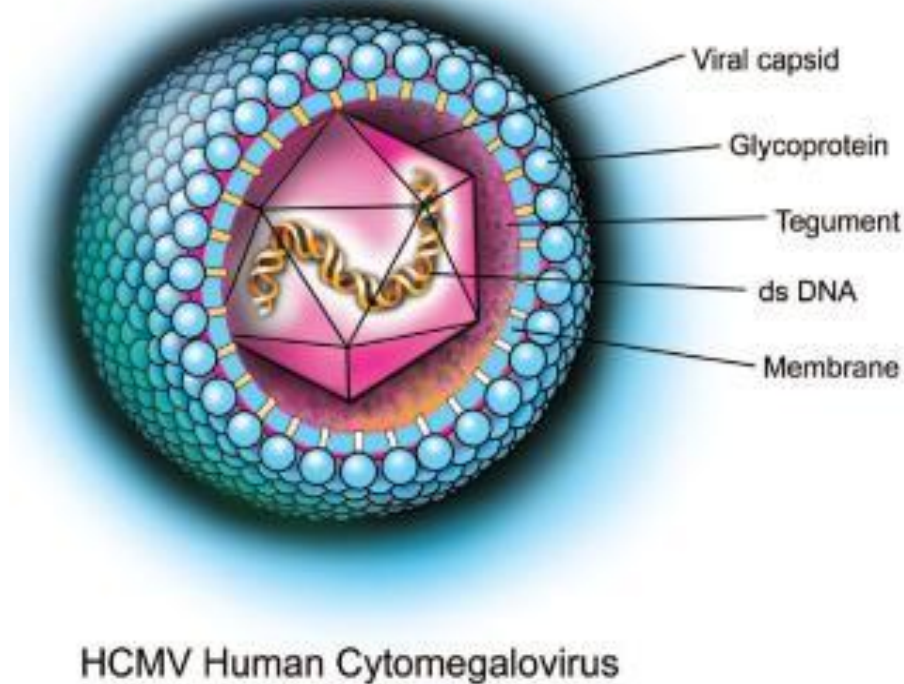


Figura 1. Representación esquemática del citomegalovirus humano.

Extraída y adaptada de: The University of Chicago. Cytomegalovirus (CMV)(5)

1.1. Biología del virus

El CMV humano, también denominado Herpesvirus humano tipo 5, pertenece a la familia de los *Herpesviridae* y en concreto a la subfamilia de los *Betaherpesvirinae*, de amplia distribución entre los mamíferos. Recientemente, la clasificación de los virus herpes se ha actualizado(6) y se han dividido en tres grupos fundamentales: *Herpesviridae* (virus de los mamíferos, aves y reptiles), *Alloherpesviridae* (virus de los peces y anfibios) y *Malacoherpesviridae* (virus de los bivalvos). El CMV es el virus de mayor tamaño y complejidad de entre los Herpesvirus humanos. Tiene un diámetro de 200-300 nanómetros y está formado por genoma de ADN lineal de doble cadena de aproximadamente 235 kilobases en el interior de una cápside icosapentahédrica de 162 capsómeros, a su vez rodeada del tegumento, una matriz proteica. Finalmente, una bicapa lipídica con numerosas glicoproteínas conforma la cubierta externa (Figura 1)(7,8)

El genoma presenta un tamaño un 50% superior al del virus Herpes Simple o el Varicella-zoster, reflejo de su complejidad(9). Se encuentra organizado en seis áreas, destacando la ULR (“*Unique Long Region*”), la USR (“*Unique Short Region*”), así como otras cuatro regiones internas y terminales(7). Se estima que es capaz de codificar más de 250 marcos abiertos de lectura (*Open Reading Frames*) de ARN para la codificación de proteínas específicas. En el CMV se ha documentado mediante espectrometría de masas la presencia de 71 proteínas virales y más de 70 proteínas del huésped(10). Además, se calcula que junto a la presencia de otras proteínas no estructurales, el genoma del CMV podría codificar hasta 200 proteínas diferentes(11). El tegumento, sin duda la estructura de mayor complejidad, contiene la gran mayoría de las proteínas del virus, la más abundante es la denominada pp65 (o UL83, aludiendo a la región del genoma que la codifica)(10). El análisis de esta proteína permite realizar en la práctica clínica habitual la técnica diagnóstica de la antigenemia. Desde el punto de vista funcional, las proteínas del tegumento permiten el ensamblaje y desmontaje del virus para la entrada en el citoplasma celular y ejercen una importante labor moduladora de la respuesta celular a la infección, facilitando la replicación viral(7). En la envoltura lipídica, finalmente, se localizan en torno a 20 glicoproteínas con una labor fundamental a la hora de permitir la entrada del citomegalovirus en la célula. El complejo gM/gN representa la muestra más abundante del contenido proteico de la envoltura(10). El desarrollo de distintas vacunas se ha centrado en estas glicoproteínas por su importancia

en los mecanismos iniciales de la infección celular así como su labor de inducción de la producción de anticuerpos neutralizantes(12).

El ciclo vital del CMV en la célula del huésped depende en gran medida de la unión de las glicoproteínas (p.ej. gB y gH) a receptores específicos celulares (p.ej. factor de crecimiento α derivado de plaquetas), lo que da paso a la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, dependiente de los complejos gH/gL/UL128-131A y/o gH/gL/gO. Tras esta fusión, la cápside y el genoma se internalizan en el citoplasma y se desplazan de forma activa mediante la interacción con el citoesqueleto celular hasta el núcleo. La presencia del genoma viral en el citoplasma condiciona la expresión del receptor *Toll-like* y la inducción o supresión de unos 1.400 genes en la célula huésped, con el objetivo de favorecer la replicación viral y el apropiamiento de los mecanismos celulares del huésped. EL ADN viral es liberado en el interior del núcleo lo que desencadena la expresión de los genes virales IE-1/IE-2 y la activación de los mecanismos de transcripción de la célula huésped así como el bloqueo de las respuestas celulares contra el virus. Tras la replicación de nuevas cadenas de ADN viral se produce el encapsulado del genoma en la cápside y la posterior salida al citoplasma de la partícula subviral, aun incompleta, mediante la actividad de las proteínas del tegumento UL50 y UL53(12). En el compartimento intermedio del retículo endoplasmático-Golgi del citoplasma tiene lugar una segunda envoltura para la constitución del tegumento y la capa externa. Finalmente, mediante complejos mecanismos de exocitosis, se produce la salida del virus al exterior de la célula(7).

Una característica biológica fundamental del CMV es su capacidad para establecer una persistencia a largo plazo, o estado de virus latente, en algunas células del huésped tras la primoinfección, fundamentalmente células de la línea mieloide (p. ej. monocitos, macrófagos, linfocitos, células dendríticas, células CD34+ de la médula ósea). La reactivación de las formas latentes puede suceder tras la inmunosupresión, infección, estrés o inflamación en el huésped. Los mecanismos de latencia y reactivación no son todavía bien conocidos(7,11).

1.2. Patogenia e inmunología

El CMV, al igual que el resto de virus, depende para su replicación, y por tanto para su supervivencia, de las células del huésped. Este huésped es, en el caso del CMV, exclusivamente el ser humano. La primoinfección en el individuo sano generalmente se inicia con la entrada del virus a través del tracto respiratorio (transmisión por saliva o contacto mano-boca), el tracto gastrointestinal (transmisión por leche materna) o el tracto genitourinario (transmisión por fluidos cervicales o esperma)(11).

Las células epiteliales (o endoteliales) suponen, por tanto, la primera barrera para la entrada del CMV en el huésped. Se ha documentado que el mecanismo de entrada en el epitelio y el endotelio tiene algunas particularidades comparado con el mecanismo de entrada celular a nivel de otros tejidos, produciéndose mediante endocitosis y fusión dependiente de pH ácido y mediada por el complejo gH/gL/UL128-131(13). Tras la entrada y replicación inicial local, el CMV puede diseminarse a múltiples tejidos del organismo pues es un microorganismo con múltiples células diana potenciales. De entre todos los tejidos humanos, el mesenquimal, y concretamente los fibroblastos, suponen un reservorio del CMV que reúne condiciones idóneas para su latencia, replicación y propagación. La amplia distribución de este tejido en diferentes órganos y sistemas confiere al CMV su gran capacidad de diseminación(14,15). Tras la barrera epitelial, el CMV accede a las células endoteliales y musculares vasculares y se produce la diseminación mediante dos mecanismos; el primero a través de la circulación libre del virus extracelular en el plasma (viremia), el segundo mediante el transporte en el interior de las células monocito/macrófago o polimorfonucleares. Los monocitos juegan el papel fundamental en la diseminación tras la primoinfección, conduciendo al CMV desde el endotelio local, hasta los macrófagos tisulares específicos a nivel del resto de órganos(14). Pasadas 2-4 semanas de la primoinfección, la detección del CMV es posible en diversos fluidos corporales (p.ej. saliva, orina, secreciones genitales) y frecuentemente en la sangre. Esta detección se prolonga habitualmente durante meses e incluso años tras la primoinfección(7,12).

La infección fetal, a diferencia de la infección del individuo sano, se produce por vía hematógena transplacentaria(8) tras la primoinfección materna, por la reactivación del virus latente o bien mediante la reinfección por otra cepa diferente. Se ha documentado que la primoinfección produce transmisión eficiente de la infección al feto en un 30-35% de los casos, mientras que la reactivación o reinfección la producen sólo alrededor del 1,4%(16). No obstante, actualmente se conoce que en torno al 75% de los

casos de infección congénita por CMV en el mundo se producen en los recién nacidos hijos de madre con seropositividad previa para el CMV(17).

1.2.1. Placenta

La placenta es un órgano esencial en la gestación. Realiza múltiples funciones: nutrición, respiración, excreción, protección, regulación y síntesis hormonal. Se origina a partir de la interacción de tejidos fetales y maternos. Contiene una parte fetal (corion velloso) y una parte materna (decidua basal) y entre ellas se encuentra la concha citotrofoblástica que con el paso de los meses se constituirá en vellosidades coriónicas y espacio intervelloso, estructuras fundamentales para la circulación placentaria. La membrana placentaria es la unidad fundamental del intercambio entre la sangre materna y fetal y está constituida por cuatro capas: sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, tejido conjuntivo de la vellosidad y endotelio de los capilares fetales. Algunos microorganismos, entre ellos los virus, pueden atravesar esta membrana placentaria y producir infección en el feto en una ruta no completamente conocida, lo que confirma que, desde el punto de vista inmunológico, se trata de una barrera imperfecta(11).

En los últimos años existe un interés creciente en aclarar el papel de la placenta en la infección congénita por CMV. Desde el punto de vista microscópico, se ha investigado la placenta de los recién nacidos con infección congénita por CMV y se han observado áreas focales de inflamación y necrosis en las vellosidades con extensos infiltrados plasmocitarios(11). Se ha descrito que el CMV produce infección de la decidua materna, del sincitiotrofoblasto y, sobre todo, el citotrofoblasto y de las células del endotelio(18). El citotrofoblasto, una de las capas más externas de la membrana placentaria, se ha definido como un tejido esencial en la progresión de la infección hacia el feto(19,20). El CMV al infectar la placenta modifica las funciones del citotrofoblasto. La edad gestacional en el momento de la infección condiciona la interacción virus-citotrofoblasto ya que la composición de la membrana placentaria sufre modificaciones notables a lo largo de la gestación(11). Varias publicaciones respaldan la hipótesis de que los porcentajes de transmisión de la infección al feto en caso de primoinfección materna varían entre el 30-36% en el primer trimestre al 72-77% en el tercero(21-23). Durante el primer trimestre de la gestación, el citotrofoblasto representa la porción más importante de la membrana placentaria, mientras que conforme avanza la gestación el sincitiotrofoblasto se conforma en la barrera fundamental(24). La interacción virus-placenta produce potencialmente una disregulación en la expresión de las proteínas que

contribuyen al normal funcionamiento de la placenta, lo que genera alteraciones en la capacidad de invasión placentaria (por descenso en la expresión de algunas integrinas y la metaloproteinasa 9), insuficiencia placentaria (por aumento del depósito de colágeno mediado por la activación del TGF- β en las células endoteliales) y menor crecimiento intrauterino del feto así como otras alteraciones(25). El daño tisular a nivel de la membrana placentaria puede contribuir a generar alteraciones de la placenta que conduzcan al aborto espontáneo, prematuridad, crecimiento intrauterino restringido y todo ello independientemente de que la infección placentaria finalmente avance generando la infección fetal o quedando confinada al tejido placentario(15).

1.2.2. Inmunología de la infección congénita

- **Inmunidad innata**

Desde el punto de vista inmunológico, durante la gestación se produce un estado de “inmunotolerancia funcional” para evitar el rechazo del feto favorecido por el predominio de la respuesta Th2 de la inmunidad innata(26). La inmunidad innata juega un papel fundamental en la prevención de la infección congénita por CMV. Sus componentes son, fundamentalmente, las células *natural-killer* (NK), los receptores *Toll-like* y las citoquinas. Los mecanismos celulares de la inmunidad innata se ponen en funcionamiento ante la interacción de las glicoproteínas gB y gH del CMV con las células de la membrana placentaria, produciendo la señal del *Toll-like receptor 2* (TLR2) mediada por el correceptor CD14. Es conocido que el sincitiotrofoblasto, de predominio en la membrana en fases tardías de la gestación, genera una expresión del TLR2 y el CD14 muy superior a la del citotrofoblasto, sugiriendo una importante labor protectora del citotrofoblasto frente al CMV en las fases iniciales de la gestación(27) demostrado por estudios epidemiológicos(16). La señal del TLR2 induce la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) y se expresan las citoquinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e IL-8 dando paso a los mecanismos de apoptosis de las células infectadas para evitar la propagación célula-célula del CMV mediante la acción de los monocitos y las células NK(11). Las células NK son, por tanto, fundamentales para el control y la prevención de la infección viral. Durante la primera fase de la gestación, el útero materno contiene como población mayoritaria las denominadas “*uterine NK cells* (uNK)” que se caracterizan en el contexto de la “inmunotolerancia funcional” por una capacidad citotóxica menor respecto a otras células NK. El

predominio de este subtipo celular podría condicionar cierto impacto respecto al mayor riesgo de la infección congénita por CMV (CMVc)(26). Además, se ha documentado que una respuesta subóptima o deficiente a nivel de las células NK (inmunofenotipo NKG2) podría favorecer una mayor prevalencia de infección congénita por CMV o mayor gravedad en las manifestaciones clínicas de la infección(28).

Resulta de interés señalar que numerosas citoquinas participan en el control de la infección por CMV, aunque actualmente no existen estudios que hayan establecido con claridad qué perfiles de citoquinas se correlacionan con mayor protección o mayor susceptibilidad frente a la infección congénita(26). Entre los escasos hallazgos a este nivel, se ha establecido que la producción aumentada durante la gestación de IL-10 podría condicionar mayor susceptibilidad a la infección por CMV(29). La expresión de estas citoquinas proinflamatorias además no es constante en las distintas cepas estudiadas de CMV(30), lo que sugiere que la gran variabilidad clínica de la infección fetal también pudiera estar relacionada con este hecho.

▪ **Inmunidad adquirida**

Los mecanismos de la inmunidad adquirida han sido estudiados con mucha mayor profundidad que los de la inmunidad innata en el contexto de la infección congénita por CMV, fundamentalmente por el interés potencial de intervenciones terapéuticas como inmunoterapia con inmunoglobulinas y vacunas(26). Sus componentes son, fundamentalmente, los linfocitos T CD4, linfocitos T CD8 y los anticuerpos específicos. Está bien documentado que la magnitud de la respuesta de los linfocitos T CD4 juega un papel importante en la protección frente a la transmisión de la infección al feto, fundamentalmente en los escenarios de reactivación viral o reinfección(31). Se ha descrito que la calidad de la respuesta linfoproliferativa de CD4 de las madres condiciona asimismo la probabilidad de infección en el feto(32). Por otro lado, la respuesta CD4 fetal va a ser crucial, no tanto en la protección frente a la infección, sino en el grado de repercusión de la infección por CMV en el futuro. Se ha sugerido incluso que monitorizar estos parámetros inmunológicos de la respuesta CD4 fetal podría tener gran interés como predictor pronóstico de la infección congénita por CMV(33).

La primoinfección por CMV en la gestación genera diferenciación de los linfocitos T CD8 en células efectoras o de memoria que son capaces de atacar las células infectadas previa secreción del interferón gamma (IFN- γ)(34). La respuesta CD8

de la mujer gestante es similar a la de individuos sanos, a diferencia de otros mecanismos inmunológicos. Además, el propio feto es capaz de producir respuesta T CD8 desde la semana 22 de la gestación(26).

De entre todos los aspectos de la inmunidad analizados en la infección congénita por CMV, sin duda el papel de los anticuerpos específicos ha sido el que se ha estudiado con más profundidad. Aunque los anticuerpos juegan un papel importante, su capacidad protectora frente a la infección fetal por CMV es incompleta. Se conoce que los anticuerpos IgG específicos frente a CMV de alta avidéz tras infecciones precedentes resultan parcialmente protectores. En este contexto, la terapia con inmunoglobulinas ha sido evaluada en varios estudios: Nigro y colaboradores(35) mostraron una reducción en el riesgo de infección fetal por CMV así como una mejora en el pronóstico a largo plazo, pero este trabajo presentó limitaciones metodológicas importantes. Estos hallazgos, sin embargo, no se han confirmado en el primer estudio aleatorizado doble ciego realizado sobre el uso preventivo de la inmunoglobulina para prevenir la infección fetal(36). Está documentado que los anticuerpos IgG de baja avidéz (más inmaduros) muy frecuentemente resultan ineficaces a la hora de prevenir la transmisión al feto(18) e incluso pueden paradójicamente favorecer la transmisión viral por transcitosi mediante el receptor Fc fetal a través del sincitiotrofoblasto(37).

En los últimos años, se postula que la comparación de los perfiles de comportamiento inmunológico entre pacientes con infección sintomática y asintomática podría revelar importantes claves para facilitar el desarrollo de terapias en el futuro(26).

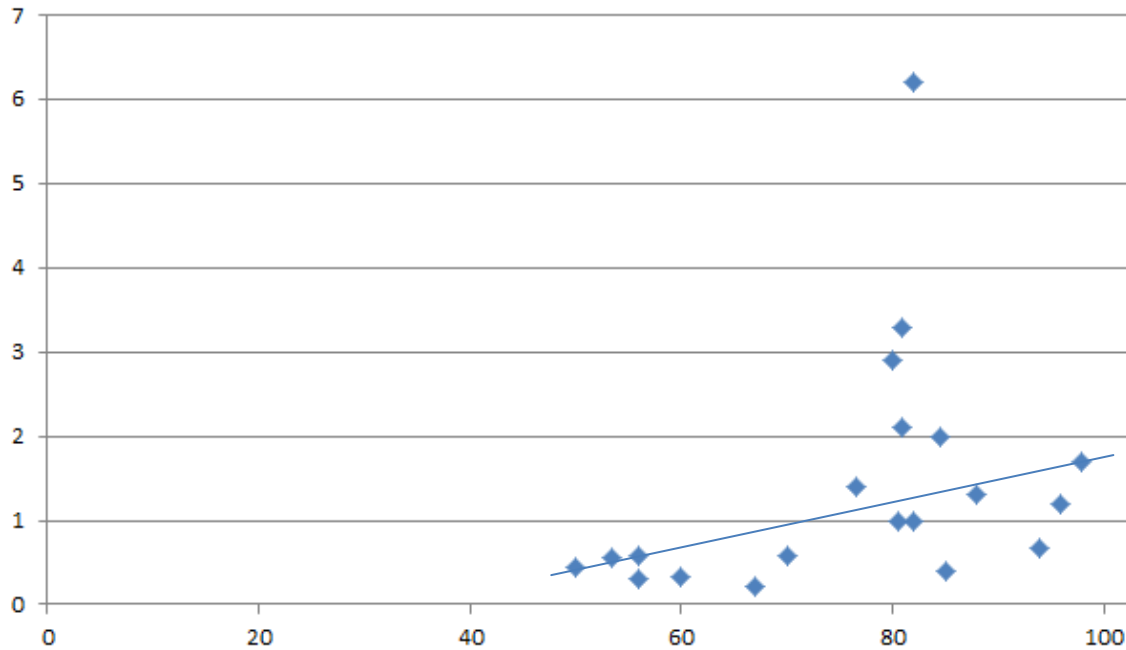
A pesar de que el desarrollo de las vacunas frente al CMV se considera una prioridad, a fecha de hoy, todavía no hay ninguna vacuna próxima a obtener la licencia de comercialización, encontrándose los ensayos en su mayoría en fase I o II. En las últimas décadas se han desarrollado diversos intentos de vacunación utilizando diferentes mecanismos: virus vivos atenuados, vacunas de proteínas (gB), vacunas pentaméricas (gB y complejo gH/gL/UL128-131) y vacunas de vectores y plásmidos.

1.3. Epidemiología

La infección congénita por CMV incide en todas las etnias y estratos sociales y en todas las áreas a nivel mundial, con especial impacto en los países en vías de desarrollo(38,39). De forma clásica se ha estimado que la prevalencia en la población general de recién nacidos es en torno al 1%. No obstante, este dato se está viendo muy cuestionado en los últimos años (Tabla 1)(11). En un metaanálisis reciente, la combinación de datos de 27 estudios demuestra una prevalencia del 0,64%(16). Otro metaanálisis ha establecido esta prevalencia en el 0,7%(4). En la misma línea, el mayor estudio de prevalencia realizado hasta la fecha, con casi 100.000 recién nacidos analizados en EEUU, ha documentado una prevalencia del 0,4%(40). No obstante, todos los estudios revelan diferencias importantes de distribución respecto a la prevalencia de la infección en distintas áreas geográficas (Tabla 1), con una prevalencia del 0,6-0,7% en países industrializados(4,16) que contrasta con el 1-5% de prevalencia en países en vías de desarrollo(1). Los datos sobre la infección congénita por CMV en países de bajos recursos son muy escasos. Sin embargo, los estudios existentes parecen sugerir que la brecha entre las diferentes regiones geográficas de la Organización Mundial de la Salud se conserva también para esta infección. Zambia(41), Nigeria(42) e India(43,44) presentan prevalencias de la infección congénita por CMV muy superiores a las comunicadas para países europeos, EEUU o Canadá.

Estas diferencias se han relacionado íntimamente con la seroprevalencia pregestacional materna para CMV, de tal forma que en poblaciones con porcentajes elevados de seropositivas en edad fértil (IgG positiva para CMV) se producen prevalencias superiores de la infección congénita por CMV(16). Varios estudios(38,43,45–49) han demostrado esta relación (Tabla 1) y ha quedado establecido que la seroprevalencia es superior en países de Sudamérica, África y Asia respecto a Europa y Estados Unidos(50). Esta observación puede parecer paradójica, dado que cabría esperar que en poblaciones con mayor número de mujeres en riesgo de primoinfección durante la gestación se produjera una prevalencia de CMVc superior. Sin embargo, varias hipótesis lo explican sobre la base de la amplia circulación del CMV en poblaciones con alta seropositividad. Una seroprevalencia elevada en la población implicaría mayor riesgo de reactivación del CMV entre las mujeres gestantes. Además este hecho se acompañaría de un mayor riesgo de reinfección por otras cepas distintas a la previa dada la frecuente circulación del virus en la población junto con un elevado riesgo de primoinfección en las escasas mujeres gestantes seronegativas.

Kenneson y Cannon(16) han estimado mediante análisis de regresión lineal (Figura 2) que por cada 10% de aumento en la seroprevalencia materna en una población le correspondería un aumento de la prevalencia de CMVc en un 0,26% entre los recién nacidos de esa misma población.



Prevalencia de CMVc: ordenadas (%). Seroprevalencia en gestantes: abscisas (%).

La línea representa la regresión lineal documentada.

Figura 2. Relación lineal entre la prevalencia de CMVc y la seroprevalencia de CMV en gestantes de la misma población basada en estudios de distinta procedencia geográfica.

Adaptado de: Kenneson A, Cannon MJ (16).

No obstante, existen otros factores relacionados con una mayor prevalencia poblacional de CMVc, algunos no bien conocidos. De lo contrario no se justificaría que en estudios con seroprevalencia en las gestantes equiparables, como los realizados en Italia por Barbi(47) y en Portugal por Paixao(48), se encuentren cifras de prevalencia de CMVc completamente distintas (Tabla 1). Se ha comunicado que las razas no caucásicas presentan en EEUU una seroprevalencia un 20-30% superior respecto a la raza caucásica y por tanto una población con predominio de razas no caucásicas presentará probablemente una prevalencia de CMVc entre sus recién nacidos superior(51). Incluso en una misma área geográfica, pueden coexistir distintos patrones epidemiológicos de la infección congénita por CMV en relación a diferencias en el nivel

socio-económico, edad media, paridad, profesión o estado civil maternos o distribución étnica de la población(11,16,52). Todos estos factores se han relacionado de forma individual con la prevalencia de CMVc(11).

Autor/a	Año	País	%CMVc	N	Seroprevalencia gestantes (%)
Andersen HK, et al(53)	1979	Dinamarca	0,39	3.060	-
Larke RP, et al(54)	1980	Canadá	0,42	15.212	-
Peckham CS, et al(55)	1983	UK	0,3	14.200	56
Ahlfors K, et al(45,56)	1999	Suecia	0,46	16.474	72
Halwachs-Baumann G, et al(57)	2000	Austria	0,21	21.183	-
Schlesinger Y, et al(46)	2003	Israel	0,7	2.000	80,5-85
Numazaki K, et al(58)	2004	Japón	0,31	11.938	-
Barbi M, et al(47)	2006	Italia	0,18	9.032	80
Yamagishi Y, et al(59)	2006	Japón	0,17	1.176	-
Dar L, et al(43)	2008	India	2,1	423	99
Engman ML, et al(60)	2008	Suecia	0,20	6.060	-
Mussi-Pinhata MM, et al(38)	2009	Brasil	1,08	8.047	95,5
Paixao P, et al(48)	2009	Portugal	1,05	3.600	80
De Vries JJC, et al(49)	2011	Holanda	0,54	6.500	41-73
Boppana S, et al(61)	2011	EEUU	0,5	34.989	-
Paradiz KR, et al(62)	2012	Eslovenia	0,14	2.841	-
Mwaanza N, et al(41)	2014	Zambia	3,8	395	-
Olusanya BO, et al(42)	2015	Nigeria	3,8	263	97,2%
Javid N, et al(63)	2016	Irán	0,65	2.000	-
Dar L, et al(44)	2016	India	1,2	1.720	>95%
Fowler KB, et al(40)	2017	EEUU	0,4	99.945	-

Tabla 1. Prevalencia de la infección congénita por CMV en diferentes poblaciones generales de recién nacidos.

▪ Epidemiología en España

Contamos en la actualidad con muy escasos datos epidemiológicos de la infección congénita por CMV en España. A diferencia de muchos países de nuestro entorno, el único estudio realizado en el que se han reportado cifras de prevalencia de CMVc en una población general de recién nacidos con un número relevante de pacientes se llevó a cabo en el Hospital de Móstoles (Madrid) hace más de veinte años. En esta investigación se realizó el cribado neonatal de CMVc a 2.872 recién nacidos durante casi 2 años arrojando una cifra de prevalencia del 0,3%(64). La seroprevalencia de las gestantes establecida en paralelo en este estudio era del 84%. Tampoco existen datos recientes sobre la seroprevalencia de CMV en mujeres en edad fértil españolas. En el año 1999, la seroprevalencia publicada para estas mujeres entre 21-30 años era del 69,4%, mientras que para mujeres entre 31-40 años era del 79,1%(65). En este mismo trabajo se evidencia la evolución de seroprevalencia en 6 años, con una reducción significativa de la misma en las mujeres entre 31-40 años (90,3% en 1993 vs. 79,1% en 1999)(65). Se han realizado otros estudios de prevalencia de CMVc en población neonatal, pero atendiendo exclusivamente a grupos de riesgo, como en recién nacidos prematuros.

▪ Prevalencia de infección congénita por CMV en prematuros

La población de neonatos prematuros se ha considerado tradicionalmente un grupo con riesgo potencial de infección congénita por CMV, ya que la infección congénita puede condicionar prematuridad. Boppana y colaboradores documentaron en 1992 que el 34% de los niños con CMVc sintomático eran pretérmino(66). Varias guías clínicas nacionales e internacionales sugieren la utilidad de la realización de cribado de CMVc en este grupo poblacional(67,68), si bien no existe unanimidad respecto a los puntos de corte de edad gestacional o peso al nacimiento por debajo de los cuales sería recomendable el cribado ni tampoco la metodología óptima para la realización del mismo(69–71). La prevalencia de la infección congénita en recién nacidos prematuros ha sido poco estudiada, no obstante existen datos en varios países (entre ellos España), fundamentalmente de trabajos recientes. El diseño de los distintos estudios es muy poco uniforme, incluyendo tanto la población de prematuros considerada como la muestra microbiológica utilizada para el diagnóstico. El estudio con mayor tamaño muestral publicado hasta la fecha, realizado por Turner y colaboradores en 2014(72), encuentra una prevalencia en prematuros menores de 1.500 gramos al nacimiento del 0,39%. Este

estudio concluye, en contraste con lo establecido hasta entonces, que la prevalencia para este grupo poblacional es incluso inferior a la documentada para la población general de recién nacidos a término en su área geográfica (0,5-1%). Sin embargo, otros estudios que han realizado el cribado en una población de prematuros no restringida al grupo con peso menor de 1.500 gramos han demostrado prevalencias variables pero ocasionalmente elevadas (0-4,8%) (Tabla 2). Actualmente se mantiene un cierto grado de controversia respecto a si, en efecto, se trata de una población de riesgo en la que es recomendable la realización de un cribado sistemático de CMVc.

Autor/a	Año	País	N*	% CMVc	Observaciones
Panhani S, et al(73)	1994	Finlandia	4/83	4,8	Cultivo en orina. EG < 34 semanas
Yamamoto AY, et al(74)	2001	Brasil	6/289	2,1	PCR/cultivo en orina. EG < 37 semanas
Sharland M, et al(75)	2002	UK	0/40	0	EG < 32 semanas
Mussi-Pinhata MM, et al(76)	2004	Brasil	0/95	0	Cultivo en orina. EG < 34 semanas
Barbi M, et al(47)	2006	Italia	0/801	0	PCR en sangre seca + orina
Vaudry W, et al(77)	2010	Canadá	1/79	1,3	Peso nacimiento <1.250g.
DePasquale JM, et al(78)	2012	EEUU	7/1.506	0,46	PCR en sangre seca. EG 32-36 semanas
Álvarez Domínguez E, et al(79)	2013	España	8/342	2,3	PCR en sangre seca Peso nacimiento <1.500g.
Turner KM, et al(72)	2014	EEUU	18/4.594	0,39	Peso nacimiento <1.500g.
Lorenzoni F, et al(80)	2014	Italia	10/329	3,03	PCR en orina EG < 37 semanas
Pitlick MM, et al(81)	2015	EEUU	2/589	0,3	EG < 37 semanas
Javid N, et al(63)	2016	Irán	7/759	0,92	PCR en orina

* N: Numerador - Prematuros con CMVc. Denominador - Total de prematuros estudiados.

EG: Edad gestacional.

Tabla 2. Prevalencia del CMVc en distintas poblaciones de recién nacidos prematuros.

1.4. Clínica

Los recién nacidos se clasifican en sintomáticos o asintomáticos al nacimiento según la presencia o ausencia de signos clínicos sugerentes de la infección congénita al nacer. La infección congénita por CMV es asintomática al nacimiento en el 85-90% de los casos(1,67,68). Sin embargo, es muy destacable que este grupo de pacientes no está exento de presentar importantes secuelas a largo plazo, fundamentalmente sordera neurosensorial (estimada en 7-15% de los casos asintomáticos)(4).

▪ Clínica durante el periodo fetal

La infección congénita puede condicionar signos ecográficos evidentes ya en la vida intrauterina. Los siguientes signos ecográficos pueden ser sugestivos de CMVc:

1- Hallazgos ecográficos no cerebrales (según su aparición cronológica teórica y su frecuencia de aparición en CMVc sintomático)(82):

- Placentomegalia (11%).
- Oligoamnios o polihidramnios (<10%).
- Hiperecogenicidad intestinal (7,7% en segundo trimestre, 12% en tercer trimestre).
- Ascitis (11%).
- Hepatoesplenomegalia (<10%).
- Calcificaciones hepáticas (<10%).
- Derrame pleural o pericárdico (<10%).
- Crecimiento intrauterino restringido (18%).

2- Hallazgos ecográficos cerebrales (según la frecuencia de aparición en CMVc sintomático)(83):

- Alteraciones de la sustancia blanca (17,6% en segundo trimestre, 29,3% en tercer trimestre).
- Ventriculomegalia (9,3% en segundo trimestre, 26,6% en tercer trimestre).
- Microcefalia (<3% en segundo trimestre).
- Calcificaciones cerebrales (31,5% en tercer trimestre).
- Quistes cerebrales (<3% en segundo trimestre).

- **Clínica en el recién nacido con infección sintomática por CMV**

El espectro clínico en estos pacientes es variable, desde signos inespecíficos leves a la presencia de afectación multiorgánica grave, con especial implicación del sistema retículo-endotelial, el sistema nervioso central, afectación auditiva y/u ocular, incluso con mortalidad directamente relacionada, en torno al 5% en periodo neonatal(84). El 90% de los pacientes con clínica al nacimiento presentan signos subclínicos de la infección, con escasa expresividad(12). Ahora se conoce que los primeros estudios que caracterizaron la sintomatología de la infección congénita por CMV probablemente sobreestimaron la gravedad de las manifestaciones clínicas y el desarrollo de secuelas, por analizar precisamente a los pacientes más graves. Boppana y colaboradores establecieron en 1992 los signos clínicos más frecuentes entre los neonatos sintomáticos(66,84) (Tabla 3). Entre ellos las petequias, la ictericia y la hepatoesplenomegalia son los que con más frecuencia se evidenciaron. Este mismo grupo de investigadores ha publicado recientemente una serie mayor de casos que matiza sus hallazgos iniciales(85) (Tabla 4). Esta serie ofrece probablemente un dibujo clínico más amplio entre los pacientes con síntomas al nacimiento (incluyendo casos con CMVc de menor gravedad) pues incluye, a diferencia del primer trabajo publicado, pacientes en los que se realizó screening de la infección al nacimiento previamente a evidenciar signos clínicos que orientaran al estudio de CMVc. Los autores establecen que todos los signos clínicos relevantes (excepto la presencia de convulsiones) fueron significativamente menos frecuentes entre los pacientes diagnosticados a través de screening sistemático comparados con los diagnosticados por sospecha clínica. Un problema recurrente, además, es la ausencia de una definición claramente estandarizada del CMVc sintomático. Algunos estudios incluyen en esta categoría a pacientes con bajo peso para la edad gestacional sin otros hallazgos clínicos(4,66). Este hecho añade un factor de confusión al importante espectro clínico de la infección sintomática per sé.

Petequias

Se trata del signo clínico más frecuente en el paciente con infección por CMVc sintomática(66,85) (Tablas 3 y 4). En modelos animales, se ha observado que el virus actúa sobre los megacariocitos de la médula ósea produciendo una disminución de la producción plaquetaria(12). No suelen estar presentes al nacimiento, pero aparecen a las pocas horas y pueden persistir durante las primeras 48 horas e incluso durante semanas.

El recuento plaquetario en estos pacientes suele encontrarse entre 20.000-60.000/ μ L(12).

Ictericia

Se trata del segundo signo clínico en frecuencia en la infección por CMVc sintomática(66,85) (Tablas 3 y 4). El patrón puede ser muy variable, con predominio de la fracción indirecta o directa. En general, la bilirrubina directa suele aumentar con el paso de los días y alcanzar hasta el 50% de los niveles totales. La ictericia puede persistir durante semanas, ocasionalmente durante meses, e incluso ser un signo tardío, de aparición en torno al tercer mes de vida(12).

Hepatoesplenomegalia

Algunas series lo han comunicado como el signo clínico más frecuente junto a la presencia de petequias(86). La hepatomegalia puede persistir hasta los 2-12 meses. La esplenomegalia es en ocasiones el único hallazgo presente al nacimiento y suele persistir durante más tiempo que la hepatomegalia(12). Un estudio multicéntrico español reciente ha establecido que la presencia de esplenomegalia sería un factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de hipoacusia a largo plazo(87).

Microcefalia y otras alteraciones neurológicas

La microcefalia se ha considerado el predictor más específico de la evolución a secuelas neurológicas a largo plazo en la infección por CMVc(88). Está presente en al menos una tercera parte de los pacientes sintomáticos al nacimiento, aunque en algunas series alcanza hasta el 53%(66,85). Otros signos clínicos frecuentes son la hipotonía o/y letargia (27% casos) y la alteración de la succión (19% casos)(66).

Prematuridad

Entre el 21-35% de los casos con infección por CMVc sintomático al nacimiento son prematuros(85). La prematuridad es más frecuente en pacientes con otros signos clínicos presentes, aunque en pacientes asintomáticos ha sido también documentada(89). En la interesante cohorte longitudinal de niños con CMVc del Texas Children's Hospital, Demmler-Harrison encuentra una frecuencia de prematuridad entre

los pacientes con CMVc asintomático al nacimiento del 17,4%, resultando significativa respecto a una población control(90).

Bajo peso para la edad gestacional

Entre el 27-48% de los casos de CMVc sintomático presentan bajo peso para la edad gestacional (BPEG), es decir, son recién nacidos con un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para su edad gestacional(85). El impacto de la infección congénita sobre el desarrollo ponderal se ha documentado también entre pacientes por lo demás asintomáticos. Berge y colaboradores establecieron ya en el año 1990 que el impacto en el peso al nacimiento en una población de neonatos asintomáticos de bajo nivel socioeconómico de Birmingham (Alabama, EEUU) del CMVc se correspondía con un déficit de 163 gramos al nacimiento respecto a una bien diseñada población de controles(89). Asimismo, en la cohorte del Texas Children's Hospital, se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros antropométricos al nacimiento entre pacientes con CMVc asintomático y la población de controles(90).

Hipoacusia

La sordera al nacimiento se confirma en tan solo el 5,2% de los recién nacidos con CMVc(91). No obstante, el establecimiento de sordera es frecuentemente progresivo y es la secuela más frecuente de la infección; en torno al 12,6% de los pacientes la presentarán a lo largo de los primeros años de vida (1 de cada 3 pacientes con infección sintomática al nacimiento y 1 de cada 10 pacientes con infección asintomática)(92).

Alteraciones visuales

La alteración oftalmológica más frecuente entre los pacientes sintomáticos infectados por CMVc es la coriorretinitis(12). La incidencia comunicada varía según las series entre el 15-30% de los pacientes(11). Otras alteraciones demostradas son la retinitis pigmentaria, la atrofia óptica, la catarata congénita, etc. A diferencia de la producida por otras infecciones congénitas (p.ej. Toxoplasmosis) la coriorretinitis en el contexto de CMVc muy excepcionalmente tiene un curso progresivo, por lo que se presenta generalmente desde el nacimiento(93).

Otros signos clínicos

La infección congénita por CMV es multisistémica y por tanto puede producir afectación multiorgánica. La afectación pulmonar (neumonitis) es infrecuente (en torno al 1%) y generalmente poco aparente en el CMVc, pero puede condicionar taquipnea, tiraje y retracción costal, aleteo nasal, etc. La afectación renal está presente desde el punto de vista histológico, aunque no suelen existir signos clínicos asociados y macroscópicamente los riñones son normales. Asimismo, existen células endocrinas y exocrinas con inclusiones citomegálicas típicas en el páncreas, pero generalmente sin síntomas asociados. Finalmente, la alteración del esmalte dental, que es frecuente, puede condicionar un mayor riesgo de caries en la infancia(11,12).

Signo clínico	Pacientes afectados (%)
Petequias	76
Ictericia	67
Hepatoesplenomegalia	60
Microcefalia	53
Crecimiento intrauterino restringido	50
Coriorretinitis/Atrofia óptica	20
Púrpura	13
Crisis convulsivas	7

Tabla 3. Signos clínicos y su frecuencia en los neonatos con infección congénita por CMV sintomáticos al nacimiento. Adaptado de: Boppana SB, Ross SA, Fowler KB (84).

Signo clínico	Pacientes afectados (%)	
	Diagnóstico por screening	Diagnóstico por sospecha clínica
Petequias	55	74
Ictericia	40	59
Hepatoesplenomegalia	17	57
Microcefalia	35	53
Bajo peso para edad gestacional	27	48
Púrpura	3	17
Crisis convulsivas	1	7

Tabla 4. Signos clínicos y su frecuencia en los neonatos con infección congénita por CMV sintomáticos al nacimiento (incluyendo pacientes con diagnóstico de CMVc según screening neonatal).

Adaptado de: Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, Ross SA (85).

Alteraciones analíticas

Las alteraciones analíticas en los pacientes con CMVc sintomático son también muy frecuentes. Entre ellas la elevación de transaminasas hepáticas (55-83%), la trombocitopenia (38-77%) y la hiperbilirrubinemia directa (46-81%) son las más frecuentemente documentadas(66,85). De nuevo, la enorme variabilidad, especialmente significativa en el caso de la trombocitopenia(85), se debe a la presencia menos frecuente de estas alteraciones entre los pacientes con CMVc sintomático detectados a través de screening sistemático.

1.5. Diagnóstico. Screening y obstáculos

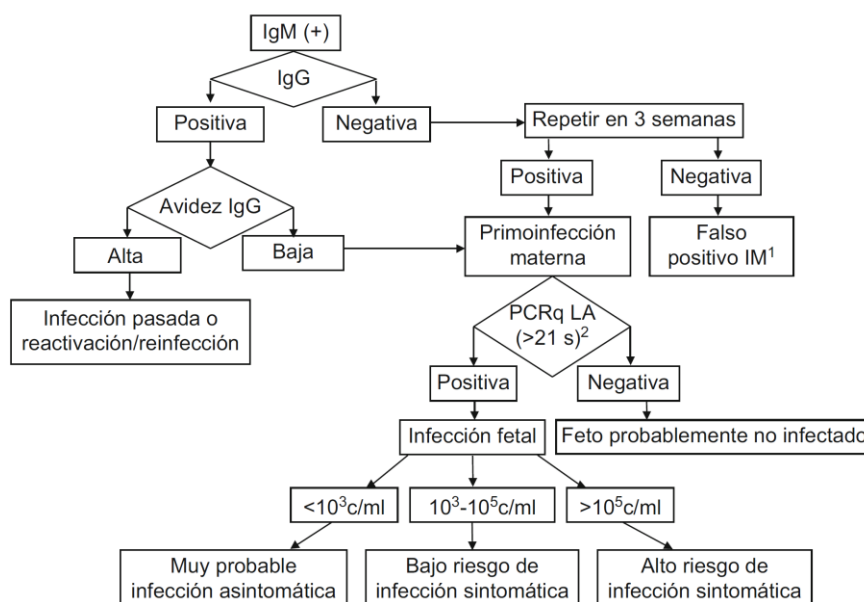
▪ Diagnóstico en la gestante

La primoinfección por CMV en la embarazada es, comparado con la infección no primaria, es decir reactivación o reinfección por una cepa distinta, la que genera mayor riesgo de infección en el feto. Se estima que la probabilidad de infección fetal tras la primoinfección de la gestante es del 30-35%(1), mientras que tras la infección no primaria es del 1,4%(16). La primoinfección por CMV en la mujer embarazada puede suceder a lo largo de toda la gestación y generalmente cursa de forma asintomática u oligosintomática, lo que dificulta su diagnóstico. No obstante, se ha confirmado tras entrevistar minuciosamente a 244 mujeres que sufrieron una primoinfección durante la gestación que el 68% presentaron clínica significativa. Los signos más frecuentes fueron fiebre (60% de los casos) y astenia (49%)(94).

La determinación de la fecha probable de la primoinfección es un dato de gran importancia por varios motivos. La probabilidad de transmisión al feto no es constante durante toda la gestación. Entre el inicio de la gestación y la semana 26 aproximadamente, el riesgo de transmisión se ha establecido entre el 30-42% (30-36% en el primer trimestre, 36-42% entre las 12-26 semanas)(1). Desde la semana 26 aproximadamente hasta el final de la gestación, el riesgo de transmisión se ha establecido en torno al 60-65%(1), aunque algunos estudios lo elevan hasta el 72-77% en este último periodo(21-23). Además, se ha demostrado que el desarrollo de secuelas a largo plazo es más frecuente cuando la primoinfección sucede durante la primera mitad de la gestación(95).

El diagnóstico de la primoinfección en la gestante se realiza mediante la demostración de la seroconversión de los anticuerpos específicos anti-CMV. Sin embargo, a pesar de la escasa expresividad clínica de la infección, las principales sociedades científicas no lo consideran coste-efectivo y por tanto no recomiendan por el momento el cribado serológico sistemático del CMV durante la gestación. Los argumentos en contra del cribado sistemático han sido claramente establecidos en nuestro medio(96): la infección congénita no es en absoluto exclusiva de la gestante no inmune, las medidas de profilaxis primaria durante la gestación son difíciles de realizar, las técnicas diagnósticas serológicas y moleculares solamente se encuentran disponibles en algunos laboratorios de referencia y además, la baja eficacia diagnóstica de la serología conllevaría la necesidad de realización de un número inasumible de amniocentesis para el diagnóstico de la infección por CMV fetal. Finalmente, la

eficiencia de las medidas terapéuticas en la gestante no ha sido claramente establecida por el momento en ensayos clínicos aleatorizados(36). Todos estos argumentos mantienen, por tanto, en la actualidad la indicación de realización de estudio serológico a la embarazada exclusivamente en caso de alteraciones clínicas o ecográficas sugestivas de la infección. La interpretación del estudio serológico vendrá condicionada por el periodo gestacional en el que se realiza. La presencia de IgM positiva no implica necesariamente una primoinfección reciente, ya que los anticuerpos IgM pueden persistir hasta 12 meses después(95). La presencia de IgM es también posible en el caso de una infección no primaria. Además pueden existir falsos positivos relacionados con una infección por virus de Epstein-Barr o enfermedades autoinmunes(94). Por lo tanto, en la mayoría de los casos, la realización de un estudio de avidez de los anticuerpos IgG es indispensable(68) para una estimación aproximada del momento de la primoinfección. La avidez de un anticuerpo es la fuerza de la unión entre la inmunoglobulina y un antígeno multivalente. Una IgG de alta avidez (>65%) implicará que la infección no es aguda (padecida al menos 3 meses antes de la determinación) y por tanto su positividad en el tercer trimestre podría implicar una primoinfección en el primer trimestre. Una IgG de baja avidez ($\leq 30\%$) en el segundo o tercer trimestre de la gestación implica una primoinfección reciente (en los 3-6 meses previos) y por tanto precisará de un estudio diagnóstico en el feto y el recién nacido (Figura 3).



¹ Se deberá descartar infección por otros virus del grupo herpes, fundamentalmente virus de Epstein-Barr.

² La determinación deberá realizarse a partir de la semana 21 de la gestación.
PCRq: PCR cuantitativa;
LA: Líquido amniótico.

Figura 3. Interpretación de los resultados serológicos durante el primer trimestre de la gestación y manejo recomendado. Autor: Baquero-Artigao F. (96).

- **Diagnóstico de la infección congénita por CMV en el feto**

La presencia de signos ecográficos sugerentes hace conveniente el estudio de diagnóstico fetal en todos los casos, independientemente de los resultados serológicos en la gestante(97). Para establecer el diagnóstico de la infección por CMV en el feto es obligado realizar una amniocentesis. La detección de ADN viral mediante PCR en el líquido amniótico es el mejor método diagnóstico actualmente por las excelentes sensibilidad (90-98%) y especificidad (92-98%) comunicadas(98). El procedimiento debe realizarse entre las 21-22 semanas de edad gestacional, ya que el feto no inicia la eliminación de orina hasta la semana 19-20(98) y la técnica antes de la semana 21 puede condicionar resultados falsos negativos. Además, es recomendable que hayan transcurrido entre 6-9 semanas desde la primoinfección materna para que la presencia viral en líquido amniótico sea efectiva(99). El cultivo viral en líquido amniótico presenta una excelente especificidad (100%), pero su sensibilidad es pobre (70-80%)(98). Por último, la determinación de la viremia o antigenemia en la gestante no es útil para determinar la posibilidad de transmisión de la infección al feto(68).

- **Diagnóstico en el recién nacido**

El índice de sospecha para un diagnóstico temprano en el recién nacido debe ser elevado. Al nacimiento, tan sólo el 10-15% de los casos presentan signos clínicos de CMVc, mientras que la gran mayoría son asintomáticos (1,64,65). La ausencia de signos clínicos no descarta potencialmente la aparición de secuelas importantes en el futuro, por lo que estrategias coste-efectivas destinadas a la detección temprana de ese enorme conjunto de neonatos asintomáticos al nacimiento han cobrado en los últimos años un enorme interés en todo el mundo(67). La Sociedad Española de Infectología Pediátrica publicó en su Documento de Consenso del año 2009 las indicaciones para el estudio diagnóstico de CMVc en recién nacidos de nuestro medio(68) con la clara aspiración de permitir una detección temprana en pacientes oligosintomáticos o incluso asintomáticos (Tabla 5).

1- Infección materna demostrada durante la gestación o serología indicativa de posible infección *.
2- Hallazgos ecográficos prenatales indicativos †.
3- Infección fetal demostrada durante gestación (determinación líquido amniótico).
4- Sospecha de infección congénita sintomática al nacimiento ‡.
5- Recomendable en: <div style="padding-left: 40px;"> Hijos de madre con infección VIH. Recién nacidos prematuros. Neonatos con CIR simétrico. </div>

* Seroconversión, presencia de IgM positiva con IgG de baja avidez o IgM positiva sin control de avidez de IgG.

† Oligoamnios o polihidramnios, hidrops fetal, derrame pleural/pericárdico, CIR, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, hiperecogenicidad intestinal, microcefalia, ventriculomegalia, atrofia cortical y/o calcificaciones intracraneales.

‡ Afectación del sistema nervioso central (alteraciones ecográficas, microcefalia, clínica neurológica, hiperproteínorraquia de etiología no filiada), coriorretinitis, sordera neurosensorial, hepatoesplenomegalia, ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada, trombocitopenia, exantema petequeal o eritropoyesis extramedular.

CIR: Crecimiento intrauterino restringido.

Tabla 5. Indicaciones de estudio diagnóstico para CMVc en el recién nacido.

Adaptado de: Baquero-Artigao F, Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. (68).

El diagnóstico en el recién nacido se realiza mediante el aislamiento del CMV por técnicas de cultivo viral o detección del genoma viral por PCR en orina, saliva, sangre o líquido cefalorraquídeo(68) en las primeras 2-3 semanas de vida(1,67,68). Una detección posterior puede deberse a una infección postnatal en el canal del parto o en el periodo perinatal (a través de leche materna, transfusiones de hemoderivados, etc.). La técnica *gold standard* ha sido tradicionalmente el cultivo viral en la orina (o saliva), con sensibilidad y especificidad del 100%, pero cuenta con la desventaja de que puede requerir entre 2-4 semanas para confirmar el resultado(12). El método diagnóstico actualmente más utilizado en nuestro medio es la detección del virus en orina mediante cultivo en *shell vial* (anticuerpos monoclonales). Presenta una elevada sensibilidad (94,5%) aunque algo menor que el cultivo estándar(100). La gran ventaja respecto a éste

es la inmediatez en la obtención del resultado (a las 24-48 horas) con una especificidad muy cercana al 100%. En los últimos años, la detección de ADN viral mediante PCR en muestras de orina o saliva está sustituyendo en muchos centros a las técnicas de cultivo viral. La PCR en orina ha demostrado una sensibilidad muy elevada (98,8-100%)(101,102) con una rapidez en la obtención del resultado comparable o incluso superior al cultivo en *shell vial*, incluso se ha propuesto como un nuevo *gold standard* en el diagnóstico del CMVc(102). Asimismo, se ha evaluado la determinación por PCR en saliva obteniendo sensibilidad y especificidad próximas al 100%(61,103). Además, la escasa complejidad para la obtención de la muestra en saliva ha permitido sentar las bases para su uso potencial en el futuro en estrategias de cribado neonatal universal(61). No obstante, se han notificado falsos positivos en neonatos que recibían lactancia materna, por lo que algunos autores han sugerido que podrían existir limitaciones para su implementación(104).

▪ Estrategias de screening

Actualmente, en el entorno de la Unión Europea, el 65% de los pacientes que presentan secuelas permanentes relacionadas con el CMVc las desarrollan sin ninguna evidencia clínica en el periodo neonatal que permita actuar de forma precoz para minimizar su impacto o evitarlas(105). No existe, sin embargo, por el momento ninguna autoridad sanitaria pública a nivel mundial que haya recomendado la instauración de un screening sistemático de gestantes o neonatos para la detección del CMVc. Tan sólo en Reino Unido y en dos territorios de EEUU (Utah y Connecticut) se ha desarrollado por ley un cribado selectivo sistemático entre pacientes que no superan el cribado auditivo neonatal(106). Sin embargo, ya hace más de 10 años se escucharon las primeras voces de expertos indicando que el conocimiento científico existente en ese momento sobre el CMVc era lo suficientemente amplio como para abordar de forma racional la práctica de un screening sistemático en los recién nacidos(107). En 2010, Dollard y colaboradores señalan que la infección congénita por CMV cumple con la gran mayoría de los criterios clásicos establecidos por Wilson y Jungner para la instauración del cribado neonatal de una patología(108): 1) Se trata de un problema importante de Salud Pública con conocimientos y principios bien documentados; 2) El diagnóstico temprano puede realizarse mediante el uso de un test de cribado adecuado; 3) Los beneficios de la intervención precoz superan los riesgos y costes derivados.

1) Problema de Salud Pública

En el momento de la gestación, tan sólo un 14% de mujeres embarazadas están informadas sobre el CMVc(109). Sin embargo y en contraste con el escaso conocimiento social del problema, De Vries y colaboradores han realizado estimaciones recientes en el conjunto de los 27 países de la Unión Europea según las cuáles en torno a 40.000 niños nacen cada año con CMVc y 7.000 neonatos presentan anualmente secuelas permanentes derivadas de la infección congénita por CMV (un 18% del total de pacientes con CMVc). De estos niños, dos terceras partes presentan secuelas permanentes sin ningún signo al nacimiento que haga predecir su desarrollo posterior(105).

El impacto de la infección congénita por CMV sobre la calidad de vida de los niños en todo el mundo es incuestionable. En EEUU, las estimaciones indican que la infección congénita por CMV causa una cuarta parte del total de sorderas infantiles a los 4 años de edad(110), suponiendo la causa más frecuente de sordera neurosensorial de origen no genético. Aproximadamente 8.000 niños al año presentan secuelas neurológicas relacionadas con la infección congénita por CMV en este país(111). Además, esta infección condiciona más de 450 muertes cada 10 años en EEUU, el 83% de las mismas entre niños menores de 5 años.

El impacto de la enfermedad en España no se ha establecido, aunque se estima que la infección congénita por CMV afectaría a 2.450 recién nacidos al año, desarrollando secuelas a largo plazo en torno a 400 pacientes al año(68).

2) Diagnóstico temprano mediante test de cribado

La determinación de PCR de CMV en muestra de sangre seca de la prueba del talón (muestra para el cribado neonatal de enfermedades metabólicas) ha representado la estrategia más interesante desde un punto de vista práctico de cara a la generalización de un screening de la infección congénita por CMV. Sin embargo, varios estudios han evaluado su sensibilidad evidenciando una enorme variabilidad en los resultados (Tabla 6). Por tanto, a la espera de una estandarización y mayor disponibilidad de la técnica, ésta se ha visto desplazada actualmente por la determinación de PCR de CMV en saliva. Esta técnica diagnóstica presentó una evaluación favorable por Boppana y colaboradores en 2011 como prueba de referencia para plantear en un futuro el cribado universal del CMVc(61). No obstante, la disponibilidad de muestras biológicas y técnicas que han demostrado una sensibilidad y especificidad óptimas para ser

consideradas en una estrategia de cribado son numerosas y esto podría facilitar su implantación en múltiples territorios(106).

Autor / Año	Sensibilidad (%)
Barbi et al (112) / 2006	99
Soetens et al (113) / 2008	45-82
De Vries et al (114) / 2009	50-100
Boppana et al (115) / 2010	28-35
Vives - Oñós et al (116) / 2013	50

Tabla 6. Sensibilidad de la PCR para CMV en muestra de sangre seca de pruebas metabólicas.

3) Beneficios de la intervención precoz

El mayor beneficio del screening universal de la infección congénita por CMV sería la detección de pacientes con riesgo potencial de desarrollo de hipoacusia progresiva. La sordera tan sólo está establecida al nacimiento, y se detecta a través del cribado auditivo, en el 33% de los pacientes con futuras secuelas auditivas, lo que limita actualmente la capacidad de diagnóstico temprano de las estrategias propuestas de cribado selectivo(91). Además, la mediana de edad documentada actualmente para la detección espontánea de la hipoacusia causada por CMVc es de 21 meses de edad(117). Sin embargo, varios estudios han demostrado que la detección de la hipoacusia en edades precoces (antes de los 6 meses e incluso unos meses más tarde) en niños con CMVc permitiría, mediante el uso de audífonos y otras estrategias rehabilitadoras, un mejor pronóstico en el lenguaje y en el neurodesarrollo global a largo plazo(118,119). Concretamente, apuntan a un pronóstico marcadamente desfavorable cuando la detección de la hipoacusia se produce por encima de los 18-24 meses de edad, un hecho frecuente entre pacientes con hipoacusia progresiva como secuela de CMVc asintomático y no detectable al nacimiento(120–122).

A pesar de no formar parte de las indicaciones de tratamiento actuales aceptadas del CMVc, se ha establecido recientemente como prioridad en investigación el estudio del papel potencial del tratamiento antiviral en la progresión a secuelas de los niños con CMVc oligosintomáticos o asintomáticos(67), sugiriendo que, a la espera de ensayos clínicos que lo demuestren, el uso de antivirales podría suponer en el futuro una medida más para la intervención precoz.

La relación coste-efectividad de una estrategia de cribado universal de CMVc en todos los recién nacidos ha sido recientemente establecida por Gantt y colaboradores en los EEUU(123), abriendo camino para garantizar la viabilidad de esta propuesta. Sin embargo, no se han publicado por el momento estudios similares de coste-efectividad en Europa.

No conviene olvidar, no obstante, los perjuicios potenciales de este cribado. A pesar de los beneficios demostrados, la detección de este problema entre los pacientes asintomáticos podría generar una alarma innecesaria para las familias hasta en un 75-90% de los casos(124), en los que no se desarrollarán secuelas a largo plazo. La aceptabilidad de este hecho, no obstante, ha sido investigada por Din y colaboradores, que encontraron una buena acogida de las familias al establecimiento de un screening y seguimiento de los casos, con sólo un 20% de familias que lo rechazarían(125). Además, la ansiedad generada en un 10-25% de familias de pacientes nacidos asintomáticos que presentan secuelas progresivas de forma inesperada, y sin un diagnóstico filiado en la mayor parte de las ocasiones, podría ser parcialmente atenuada(118).

▪ Diagnóstico retrospectivo

Por las características clínicas (infección asintomática al nacimiento en un elevado porcentaje de casos) y la ausencia de un cribado neonatal universal del CMVc, es frecuente en nuestro medio el diagnóstico de sospecha de CMVc fuera de las primeras 2-3 semanas de vida. En estos casos es preciso, para descartar la positividad de las pruebas microbiológicas debido a una infección postnatal, recuperar una muestra biológica del paciente de esas primeras semanas de vida para su análisis. Se recomienda una PCR en la sangre seca recuperada de la muestra del talón para el cribado de enfermedades metabólicas, aunque la pobre sensibilidad documentada en algunos estudios (Tabla 6)(115,116) condiciona que un resultado negativo en pacientes con un cuadro clínico muy sugerente de CMVc no permitirá descartar la infección.

1.6. Pronóstico. Secuelas

Las secuelas más importantes del CMVc son la hipoacusia neurosensorial y la alteración del sistema nervioso central, describiéndose retraso psicomotor, parálisis cerebral, hipotonía, paresia y epilepsia. Uno de los aspectos más complejos de la infección por CMVc es la imposibilidad actual de predecir con precisión el grado de afectación y las secuelas de la infección fetal o tras el diagnóstico en el periodo neonatal. Además, cuando se conoce el diagnóstico durante la gestación, con frecuencia las familias solicitan información para valorar la interrupción voluntaria en los casos de pronóstico potencialmente sombrío. El escenario más complejo surge en pacientes que durante el periodo fetal no presentan signos de afectación del sistema nervioso central (SNC), pero que pueden desarrollar de forma progresiva secuelas graves: hipoacusia o alteraciones neurológicas durante la primera infancia.

▪ Factores pronósticos durante el embarazo

La presencia de síntomas al nacimiento y, por tanto, el desarrollo de secuelas a largo plazo suelen ser más frecuentes cuando la primoinfección sucede durante la primera mitad de la gestación(92). Particularmente, el primer y segundo trimestre son los periodos de mayor riesgo de progresión a secuelas en la infección fetal por CMV(126), mientras que los infectados en el tercer trimestre suelen presentar un menor riesgo de secuelas(23).

La evidencia de lesiones en SNC mediante la ecografía fetal predice el desarrollo de secuelas graves con una alta especificidad(127,128). Sin embargo, el valor predictivo de hallazgos inespecíficos (crecimiento intrauterino restringido, hiperecogenicidad intestinal, etc.) para predecir el desarrollo de secuelas es relativamente bajo(128). La ausencia de hallazgos ecográficos, a pesar de que está habitualmente asociado con un menor riesgo de secuelas, no permite establecer un pronóstico con absoluta fiabilidad(129). La resonancia magnética fetal puede aumentar la sensibilidad para la detección de lesiones cerebrales(130), sin embargo también puede mostrar sólo hallazgos inespecíficos de difícil interpretación. Actualmente se estima que puede aportar información complementaria a la ecografía, especialmente para afrontar el consejo a las familias.

La carga viral de CMV en líquido amniótico ha sido evaluada en varios estudios como predictor de CMVc sintomático al nacimiento y por tanto del desarrollo de secuelas. La carga viral inferior a 10^3 copias/mL se ha relacionado con bajo riesgo de

secuelas a largo plazo(98). Sin embargo, una carga viral elevada ($>10^5$ copias/mL) puede aparecer tanto en infecciones sintomáticas como asintomáticas y no permitiría establecer conclusiones de cara al pronóstico(94).

Otros parámetros alternativos o complementarios son los obtenidos en sangre fetal mediante cordocentesis (método más invasivo y con mayor riesgo de aborto espontáneo): una trombocitopenia < 50.000 plaquetas/ μL y, sobre todo, una $\beta 2$ microglobulina $\geq 11,5$ mg/L son predictores de infección sintomática al nacimiento y en el caso de la $\beta 2$ microglobulina, con una especificidad y valor predictivo positivo del 100% para ese punto de corte, mientras que cifras por debajo han demostrado un valor predictivo negativo del 95%(131).

Recientemente Leruez-Ville y colaboradores han analizado la capacidad predictiva asociando los hallazgos ecográficos en combinación con otros parámetros en líquido amniótico y sangre fetal(132) aportando interesantes datos que reducen la incertidumbre familiar sobre el pronóstico desde que se realiza el diagnóstico prenatal (Tabla 7). No obstante, su modelo requiere conocimientos precisos acerca del momento de infección de la gestante, lo que en España es poco viable, ya que no se realiza el cribado gestacional sistemático de la infección por CMV.

	VPP	VPN
Eco con alteraciones no graves*	60%	93%
Eco con alteraciones no graves + CV CMV en LA elevada según ajuste para tiempo desde infección materna†	78%	90%
Eco con alteraciones no graves o CV CMV en LA elevada según ajuste para tiempo desde infección materna	44%	95%
Eco con alteraciones no graves + alteraciones en sangre fetal‡	79%	91%
Eco con alteraciones no graves o alteraciones en sangre fetal	50%	100%

*Se excluyen aquellas alteraciones ecográficas graves: ventriculomegalia ≥ 15 mm, hiperecogenicidad periventricular, hidrocefalia, microcefalia, cisterna magna ≥ 8 mm, hipoplasia vermiana, porencefalia, lisencefalia, lesiones quísticas periventriculares o agenesia de cuerpo calloso.

†Requiere uso de tablas específicas.

‡Recuento plaquetario $\leq 114.000/\text{mm}^3$, ADN CMV fetal $\geq 4,93 \log_{10}$ IU/mL.

Tabla 7. Valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) según hallazgos ecográficos y parámetros en líquido amniótico y sangre fetal durante la gestación para la presentación de infección sintomática por CMV al nacimiento. Adaptado de: Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny J-F, et al (132).

- **Tratamiento en la gestación con gammaglobulina hiperinmune**

Se han publicado varios estudios de administración de inmunoglobulina hiperinmune frente a CMV durante la gestación, con el objetivo de prevenir la transmisión transplacentaria del CMV y de reducir las secuelas a largo plazo de aquellos fetos con infección ya demostrada. El estudio de mayor impacto en esta línea es el realizado por Nigro y colaboradores quienes documentan una reducción de los casos sintomáticos al nacimiento en nacidos de gestantes que habían recibido inmunoglobulina hiperinmune anti-CMV comparados con los hijos de gestantes no tratadas (3% vs. 50%; $p < 0,001$)(35) evidenciando además cierta utilidad en la prevención de la transmisión del CMV al feto. Sin embargo, este estudio no fue aleatorizado, ha sido criticado por un inadecuado diseño y sus resultados no han sido comprobados en otros trabajos posteriores de mayor calidad metodológica. Revello y colaboradores realizaron un primer ensayo aleatorizado doble ciego en este escenario cuyo objetivo era la prevención de la infección del feto en mujeres que adquieren la primoinfección por CMV durante la gestación(36). Sus resultados, a pesar de mostrar cierta reducción de la incidencia de infección por CMVc, no alcanzaron la significación estadística. Tampoco se demostró una reducción en la frecuencia de sintomatología al nacimiento de aquellos fetos finalmente infectados.

- **Factores pronósticos en el recién nacido**

Factores clínicos

El principal condicionante clínico del desarrollo de secuelas a largo plazo es la presencia de síntomas al nacimiento. Se ha estimado en una revisión sistemática que los pacientes con infección sintomática presentarán secuelas futuras en el 40-58% de los casos(4,84), fundamentalmente sordera neurosensorial (Tabla 8)(133), frente al 13,5% de los casos asintomáticos(4,68). Sin embargo, una cohorte con seguimiento longitudinal ha establecido hasta un 25% de hipoacusia a los 18 años de edad entre pacientes asintomáticos al nacimiento, por lo que el porcentaje en este grupo podría ser superior al anteriormente establecido(134). El desarrollo de hipoacusia se ha relacionado con la presencia de petequias y crecimiento intrauterino restringido(135). Un estudio español reciente sugiere, sin embargo, que la asociación de hipoacusia al nacimiento, esplenomegalia y elevación de GPT permitiría predecir el desarrollo de hipoacusia a largo plazo (con un área bajo la curva del 0,9)(87).

	Asintomáticos	Sintomáticos
Hipoacusia como secuela	7,4%*	41%
Características		
Hipoacusia bilateral	48%	67%
Hipoacusia unilateral	52%	33%
Hipoacusia progresiva	54%	54%
Hipoacusia grave (>70 dB)	68%	75%

*Algunas series longitudinales han establecido hasta un 25% de hipoacusia a largo plazo en estos pacientes(134).

Tabla 8. Características de la hipoacusia según la presencia o ausencia de síntomas al nacimiento en pacientes con infección congénita por CMV.

Adaptado de: Dahle AJ, et al. (133).

Las secuelas neurológicas son las siguientes en frecuencia tras la sordera neurosensorial (Tabla 9)(85). Dentro del grupo de pacientes sintomáticos, aquellos con microcefalia, clínica neurológica en el periodo neonatal, coriorretinitis o alteraciones en la neuroimagen tienen un riesgo más elevado de retraso psicomotor en el futuro(88,127). El mismo estudio español antes mencionado(87) ha demostrado que la presencia de hipoacusia y alteraciones en la neuroimagen al nacimiento junto con elevación de la GPT son un buen predictor del desarrollo de secuelas neurológicas a largo plazo (con un área bajo la curva del 0,88). Los pacientes asintomáticos al nacimiento tampoco se encuentran exentos del desarrollo de secuelas neurológicas a largo plazo (en torno al 5% de los casos).

	Asintomáticos	Sintomáticos	
		D. por screening	D. por sospecha clínica
CI <70	3,7%	25%	47%
Afectación motora	2,7%	16%	27%
Crisis convulsivas	0,9%	11%	28%

Tabla 9. Secuelas neurológicas según la presencia o ausencia de síntomas al nacimiento en pacientes con infección congénita por CMV.

Adaptado de: Dreher AM, et al (85).

Factores radiológicos

La presencia de alteraciones en la neuroimagen durante el periodo neonatal supone uno de los mejores predictores del desarrollo de secuelas futuras en el neurodesarrollo(88). La ecografía transfontanelar es la prueba de elección para todo paciente con CMVc. Sin embargo, se ha descrito que un porcentaje de pacientes con ecografía normal al nacimiento pueden desarrollar secuelas posteriormente(136), por lo que actualmente se recomienda realizar una resonancia magnética cerebral que presenta una sensibilidad superior para detectar alteraciones de la sustancia blanca, de la migración neuronal y de otros signos asociados con patología del SNC.

Factores virológicos

Numerosos estudios han evaluado la potencial relación entre el desarrollo de secuelas a largo plazo y la cuantificación de la carga viral de CMV en sangre/orina al nacimiento. Los neonatos que presentan cargas virales más elevadas en sangre u orina parecen presentar mayor riesgo de secuelas, fundamentalmente sordera neurosensorial(137,138). Lanari y colaboradores demuestran un valor predictivo negativo del 95% para el desarrollo de secuelas cuando la carga viral es <1.000 copias/mL en sangre. Sin embargo, 2 de cada 3 pacientes con cargas virales >10.000 copias/mL al nacimiento presentaron secuelas(137). Otros estudios no han encontrado una asociación entre carga viral y desarrollo de hipoacusia, pese a que la presencia de cargas virales bajas parece asociarse a un menor riesgo de secuelas(139).

1.7. Manejo y tratamiento. Seguimiento

Tras la confirmación microbiológica del CMVc en un recién nacido, el primer paso debe ser la realización de una exploración física rigurosa, incluyendo evaluación neurológica estructurada, así como pruebas complementarias destinadas a definir al paciente como asintomático o sintomático (Tabla 10)(67,68). El manejo terapéutico va a estar condicionado por la presencia o ausencia de síntomas.

Pruebas complementarias
Sangre <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma completo - Bioquímica con enzimas hepáticas y función renal - Carga viral CMV (PCR cuantitativa)
Estudios de neuroimagen <ul style="list-style-type: none"> - Ecografía cerebral - Resonancia magnética cerebral
Otras evaluaciones <ul style="list-style-type: none"> - Fondo de ojo - Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral - Estudio de LCR (citoquímico y PCR para CMV): no se recomienda de rutina

Tabla 10. Pruebas complementarias diagnósticas necesarias en el recién nacido con CMVc.

▪ Tratamiento farmacológico

Los pacientes con sintomatología significativa pueden beneficiarse, según la evidencia actual, de recibir tratamiento con ganciclovir intravenoso o valganciclovir oral durante 6 meses, iniciándolo durante el primer mes de vida en todos los casos. El tratamiento farmacológico deberá ser ofrecido a la familia informándoles de que no se encuentra exento de efectos secundarios importantes, especialmente la neutropenia. Se han realizado tan sólo dos ensayos clínicos randomizados y controlados que aportan conclusiones para la toma de decisiones en estos pacientes. El primer ensayo documentó que el tratamiento con ganciclovir intravenoso durante 6 semanas en pacientes con CMVc, iniciado en el primer mes de vida, reducía el riesgo de progresión o desarrollo de hipoacusia neurosensorial a los 12 meses en pacientes con afectación neurológica(140) y que resultaba asimismo beneficioso desde el punto de vista del neurodesarrollo(141). El segundo ensayo comparó el tratamiento durante 6 semanas

frente a 6 meses con valganciclovir oral en pacientes con CMVc sintomático, con y sin afectación neurológica, demostrando que 6 meses de tratamiento mejoraba moderadamente el pronóstico auditivo y neurológico a los 2 años de edad, fundamentalmente en pacientes con afectación neurológica basal(142). El diseño de estos ensayos no permitió obtener conclusiones sobre subgrupos de pacientes con sintomatología leve (sin afectación del SNC y con CIR aislado, hepatomegalia sin alteración de transaminasas o pacientes con otras alteraciones bioquímicas aisladas) ni en pacientes asintomáticos. Actualmente no se recomienda ofertar tratamiento antiviral a estos subgrupos de pacientes, hasta que no se disponga de mejores evidencias(67). Tampoco se ha establecido el beneficio potencial de iniciar el tratamiento antiviral de forma tardía en pacientes con hipoacusia neurosensorial, aunque en algunas series de casos se ha sugerido su posible utilidad(143). Se está realizando un ensayo clínico actualmente (ClinicalTrials.gov NCT01649869) que analizará los resultados del tratamiento fuera del periodo neonatal. Por tanto y dadas las escasas evidencias actuales, las indicaciones de tratamiento se encuentran restringidas a un grupo muy concreto de pacientes con CMVc dentro del periodo neonatal: aquellos con afectación del SNC (incluyendo la evidencia aislada de hipoacusia neurosensorial) y pacientes con afectación multiorgánica (independientemente de la afectación del SNC).

▪ Seguimiento

Audición

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con CMVc debe incluir necesariamente evaluaciones auditivas frecuentes por parte del otorrinolaringólogo (Figura 4)(67). Como se ha señalado, la hipoacusia puede aparecer o progresar a lo largo de los primeros años de la vida. Esta evaluación sistemática debe incluir siempre a los pacientes asintomáticos al nacimiento pues presentan alteraciones auditivas en 1 de cada 10 casos. Los pacientes que durante el seguimiento presenten hipoacusia unilateral o bilateral leve o moderada deberán ser tratados con rehabilitación auditiva y audífonos(68). En caso de hipoacusia grave, con la excepción de pacientes con retraso psicomotor grave concomitante, deberá valorarse la realización de implante/s coclear/es(68).

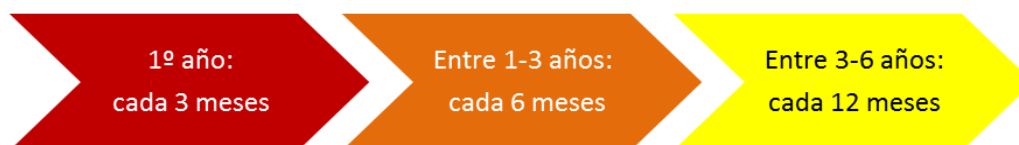


Figura 4. Seguimiento auditivo recomendado de los pacientes con infección congénita por CMV según Shah y colaboradores(67).

Neurodesarrollo

La evaluación del neurodesarrollo debe realizarse de forma minuciosa durante los primeros años de vida, fundamentalmente en los pacientes sintomáticos al nacimiento. En el primer año de vida, además de exploración neurológica exhaustiva, los investigadores de la cohorte longitudinal del Texas Children's Hospital recomiendan aplicar la escala de Bailey para la medición del desarrollo físico, motor, sensorial y cognitivo. Entre los 2 y los 5 años, la escala de McCarthy de las habilidades psicomotrices así como la escala PLS-3 para la evaluación de habilidades lingüísticas. Posteriormente, a partir de los 6 años, se sugieren utilizar las escalas WISC-III o WISC-IV para la medición de las capacidades cognitivas(90). La presencia de microcefalia, clínica neurológica o alteraciones cerebrales en la neuroimagen debe conllevar la derivación para comenzar rehabilitación de forma precoz(68).

Oftalmológico

Los pacientes sintomáticos deberán ser evaluados por un Oftalmólogo anualmente hasta la edad de 5 años(67). Típicamente, la coriorretinitis por CMV no se manifiesta de forma tardía, al contrario que la producida por otras infecciones TORCH (Ej. toxoplasmosis), si bien es recomendable el seguimiento porque se han comunicado casos puntuales.

1.8. Justificación

El citomegalovirus (CMV) es la infección congénita más frecuente en la actualidad en todo el mundo. Se trata de la primera causa de hipoacusia de origen no genético en la edad pediátrica, produciendo además secuelas en el neurodesarrollo(1). En Europa 40.000 recién nacidos nacen cada año con CMVc y 7.000 de ellos desarrollarán secuelas permanentes a largo plazo, fundamentalmente sordera neurosensorial. La infección es asintomática al nacimiento en un porcentaje elevado de los casos (85-90%), sin embargo el 65% de los pacientes con secuelas derivadas del CMVc en nuestro entorno no presentan ningún signo al nacimiento que permita detectar a estos pacientes e intervenir para mejorar el pronóstico de estos niños en el futuro(105). Actualmente, en numerosos países, se están intentando establecer medidas que permitan mejorar la detección temprana de estos pacientes. Entre ellas se han planteado, como estrategias principales, la realización de un cribado selectivo al nacimiento de los pacientes que no superan el cribado auditivo neonatal e incluso la realización de cribado universal de todos los recién nacidos para la infección congénita por CMV. En España y en Europa, desde hace unos años, se recomienda la realización del cribado selectivo a los pacientes con cribado auditivo alterado, no obstante, esta medida, aunque útil, se ha demostrado insuficiente en publicaciones recientes(67). El cribado universal, aunque ha demostrado recientemente una adecuada relación de coste-efectividad(123), requeriría un despliegue logístico que por el momento no está establecido. Este proyecto de investigación parte de la necesidad de aumentar la detección precoz de pacientes con la infección congénita por CMV ante la ausencia de un cribado universal actual. Para ello se ha planteado la realización de un cribado selectivo en pacientes prematuros de peso adecuado y neonatos de bajo peso para la edad gestacional, características que tradicionalmente se han asociado con un mayor riesgo de infección congénita por CMV. La detección de una prevalencia elevada en alguno de estos grupos respecto a la prevalencia en nuestro medio (0,3-0,7%) en una población general de neonatos(4,16,64), permitiría establecer una estrategia para mejorar la actual situación de infradiagnóstico de la infección congénita por CMV y la capacidad de intervención en estos pacientes respecto a sus secuelas a largo plazo.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

▪ Hipótesis

El cribado de la infección congénita por CMV en neonatos con prematuridad o BPEG podría permitir mejorar el diagnóstico precoz de los pacientes con infección congénita por CMV. La comparación de la prevalencia en los diferentes subgrupos permitirá establecer poblaciones diana con una rentabilidad elevada para la realización de un screening sistemático.

▪ Objetivos

Objetivo principal

Identificar la población diana de neonatos que, considerando la edad gestacional y peso al nacimiento, presenta mayor rentabilidad para la realización de un cribado de la infección congénita por CMV en nuestro medio.

Objetivos secundarios

- Determinar la prevalencia de la infección congénita por CMV en neonatos prematuros de peso adecuado para la edad gestacional en nuestro medio.
- Determinar la prevalencia de la infección congénita por CMV en neonatos con bajo peso para la edad gestacional en nuestro medio.
- Describir las características clínicas y la presencia de secuelas a largo plazo de los pacientes con infección congénita por CMV de nuestra cohorte.
- Establecer la capacidad del screening en nuestra cohorte para revelar un diagnóstico temprano de la infección congénita por CMV en pacientes con sintomatología leve o pacientes asintomáticos al nacimiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Estudio descriptivo observacional transversal de la infección congénita por CMV en neonatos prematuros de peso adecuado para la edad gestacional y neonatos con bajo peso para la edad gestacional ingresados en un servicio de Neonatología entre el 1 de enero de 2010 y el 1 de enero de 2013. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (código HULP PI-2520; Anexo 1).

3.2. Ámbito del estudio

El estudio se ha realizado en pacientes ingresados en el servicio de Neonatología del Hospital Universitario Infantil La Paz de Madrid, un hospital de tercer nivel de muy alta complejidad asistencial y referente nacional. El servicio de Neonatología cuenta con 41 puestos de Cuidados Intensivos Neonatales, 28 puestos de Cuidados Intermedios Neonatales y 9 puestos de Reanimación-Transición Neonatal destinados a hospitalización de corta estancia tras el parto. La media de recién nacidos vivos en el centro durante el periodo de estudio fue de 6.260 nacimientos/año. La media de ingresos anuales del Servicio de Neonatología en el mismo periodo fue de 1.722 ingresos/año. El índice de ocupación en el servicio durante el periodo de estudio ha oscilado entre el 79-82%.

3.3. Sujetos de estudio. Criterios de inclusión y exclusión

Se seleccionaron 3 grupos de neonatos entre los pacientes ingresados en el Servicio de Neonatología durante el periodo de estudio (Figura 5) con los siguientes criterios de inclusión:

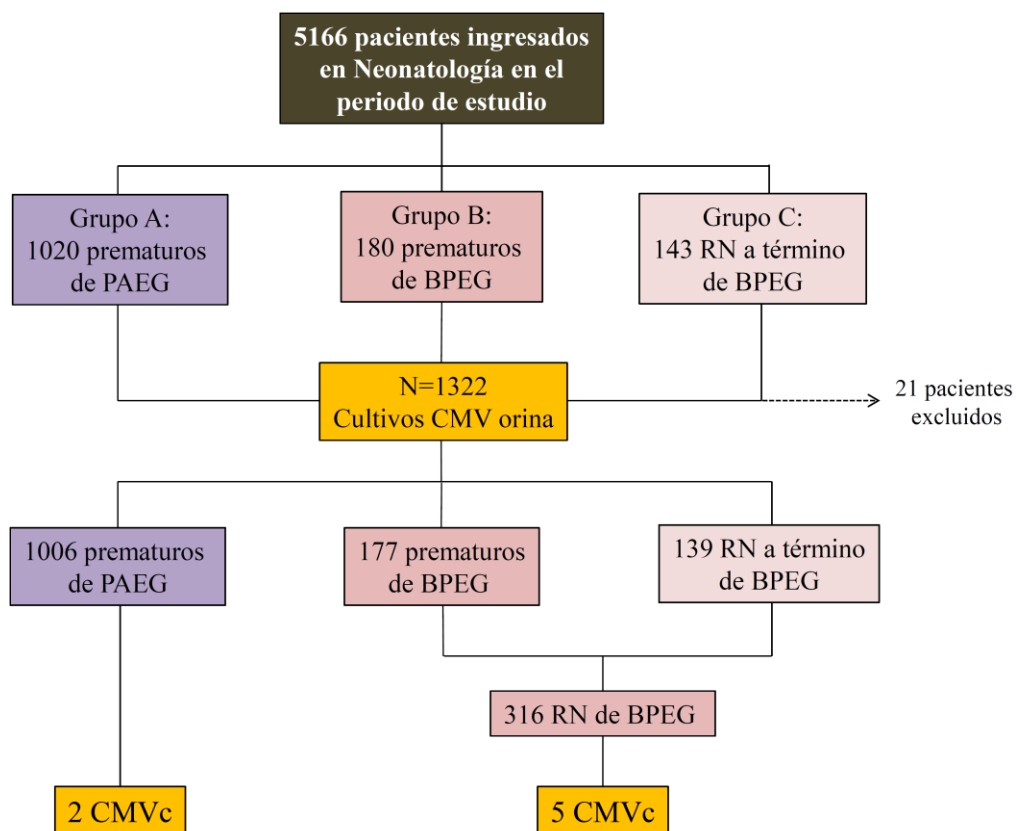
Grupo A: prematuros (con edad gestacional al nacimiento menor a 37 semanas) de peso adecuado para su edad gestacional (PAEG).

Grupo B: prematuros de bajo peso para la edad gestacional (BPEG).

Grupo C: recién nacidos a término (edad gestacional al nacimiento de 37 a 41+6 semanas) de BPEG.

Los pacientes con bajo peso para la edad gestacional se definieron como los recién nacidos con un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para su edad

gestacional y sexo según las curvas de representación gráfica percentilada de varones y niñas del estudio transversal español de crecimiento 2008 de Carrascosa y colaboradores para pacientes entre 26-42 semanas de edad gestacional(144). Para pacientes por debajo de las 26 semanas de edad gestacional se utilizaron los parámetros establecidos por Carrascosa y colaboradores en 2004(145).



PAEG: peso adecuado para la edad gestacional; BPEG: bajo peso para la edad gestacional;
RN: recién nacido/s; CMVc: Infección congénita por citomegalovirus.

Figura 5. Evolución de la muestra en nuestro estudio.

Criterios de exclusión

Los pacientes fallecidos previamente a la realización de la recogida de la muestra urinaria para cultivo de CMV fueron excluidos del estudio. Asimismo, aquellos pacientes con muestras urinarias de volumen insuficiente para la realización de la técnica microbiológica con fiabilidad fueron excluidos.

3.4. Recogida de datos

Elaboramos una base de datos única y anonimizada para la inclusión de todos los pacientes del estudio. Diseñamos una hoja de cálculo de Microsoft Excel 97-2003 para la recogida de los parámetros. La obtención de los datos se realizó mediante la revisión retrospectiva de los informes de alta e historias clínicas de los pacientes así como la base de datos del servicio de Neonatología que incluye los resultados del cribado auditivo neonatal. Los resultados de las muestras urinarias fueron recogidos mediante los datos aportados por el servicio de Microbiología.

3.5. Variables del estudio

▪ Variables sociodemográficas

Datos de filiación del paciente: se asignó un número único y exclusivo a cada paciente con el que se identifica en la base de datos, no incluyendo información adicional que pudiera revelar la identidad de los pacientes reclutados.

Datos demográficos: se recogen fecha de nacimiento y sexo.

▪ Variables clínicas

Se registraron las siguientes:

- Edad gestacional al nacimiento.
- Alteraciones ecográficas en periodo prenatal: presencia/ausencia de crecimiento intrauterino restringido (CIR), simétrico en caso de afectar a peso, talla y perímetro cefálico y asimétrico en caso de afectar a tan sólo uno o dos de estos parámetros; gemelaridad y alteraciones morfológicas (microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, lisencefalia, alteraciones cerebelosas, alteraciones de la sustancia blanca, oligoamnios, polihidramnios, cardiomegalia o cardiopatía, hepato-esplenomegalia, hiperecogenicidad intestinal, ascitis, derrame pleural, etc.). La ausencia de control ecográfico gestacional fue también registrada.
- Clasificación del paciente según edad gestacional al nacimiento (23-27 semanas, 27-31 semanas, 31-34 semanas, 34-37 semanas o >37 semanas).
- Datos antropométricos neonatales: peso del recién nacido (gramos), longitud (cm) y perímetro cefálico (cm), así como la clasificación de los pacientes de forma dicotómica según el percentil para cada parámetro ($P \geq 10$ ó $P < 10$) en

relación a la edad gestacional y el sexo según las gráficas y parámetros de Carrascosa y colaboradores(144,145).

- Resultado del estudio microbiológico de CMV en muestra de orina (positivo o negativo). Los pacientes con resultado positivo, comprobado en una segunda muestra, y por tanto diagnosticados de infección congénita por CMV, fueron a su vez clasificados como pacientes *sintomáticos graves*, *sintomáticos leves* o *asintomáticos* (ver punto 3.6: Definiciones). Recogimos en los casos positivos la presencia/ausencia de alteraciones en la exploración física neonatal, alteraciones analíticas, neuroimagen patológica, afectación oftalmológica o el fallecimiento en periodo neonatal.
- Resultado del cribado auditivo neonatal: definiendo como normal cuando “pasa el cribado” y patológico cuando “no pasa el cribado”, o bien “resultado desconocido” en caso de no hallarse documentado tras la revisión minuciosa en la historia clínica y bases de datos.
- Presencia de secuelas a los 4 años de seguimiento en los casos con infección congénita por CMV: hipoacusia neurosensorial, secuelas neurológicas leves (déficit motor mínimo con escasa repercusión) o graves.

3.6. Definiciones

- *Crecimiento intrauterino restringido*: peso prenatal estimado ecográficamente por debajo del percentil 3 para la edad gestacional y sexo o en percentil 3-10 con presencia de alteraciones concomitantes en la evaluación hemodinámica doppler.
- *Infección congénita por citomegalovirus*: detección de virus en muestra urinaria en las primeras 2 semanas de vida. Todos los casos fueron confirmados en una segunda muestra urinaria.
- *Infección congénita por citomegalovirus sintomática*: pacientes con virus confirmado en orina en las primeras 2 semanas y alteraciones en la exploración física (hepatoesplenomegalia, ictericia, petequias, púrpura, microcefalia, hipotonía, crisis convulsivas, etc.), alteraciones analíticas al nacimiento (hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia con elevación de la fracción directa, anemia, neutropenia, trombocitopenia, etc.), hipoacusia unilateral o bilateral, coriorretinitis o catarata congénita o alteraciones compatibles en ecografía transfontanelar o RM cerebral al nacimiento (alteraciones de la sustancia blanca,

alteraciones de la migración, lisencefalia, quistes periventriculares, calcificaciones intracraneales, lesiones parenquimatosas, hidrocefalia, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelosa o lesiones isquémicas).

A su vez, los pacientes sintomáticos se clasificaron en:

- *Infección sintomática grave*: pacientes con afectación del SNC, incluyendo hipoacusia neurosensorial, o afectación multiorgánica.
- *Infección sintomática leve*: pacientes con hallazgos físicos inespecíficos sin afectación relevante del SNC o alteraciones analíticas transitorias.
- *Infección congénita por citomegalovirus asintomática*: pacientes con virus confirmado en muestra urinaria en las primeras 2 semanas que no presentaron ninguna de las alteraciones anteriormente definidas.

3.7. Realización del estudio microbiológico y auditivo

Estudio microbiológico

- **Muestra:** Realizamos a todos los pacientes incluidos en el estudio recogida de muestra urinaria mediante bolsa adhesiva sobre el periné limpio en las primeras 2 semanas de vida, excluyendo de esta forma la posibilidad de infección postnatal adquirida. Esta medida fue implementada en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil Universitario La Paz tras la recomendación del cribado sistemático a la población de neonatos prematuros del *Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus*, publicado por Baquero-Artigao y colaboradores en octubre de 2009(68). Asimismo realizamos la determinación de CMV en orina en recién nacidos de BPEG, independientemente de la edad gestacional al nacimiento.
- **Técnica:** Se realizó en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario La Paz cultivo según técnica de “*shell vial*” (Vircell®, Granada, España) para CMV.

Seguimos los siguientes pasos para la realización del procedimiento:

- 1) *Preparación de las muestras.*
- 2) *Siembra e incubación de los cultivos.*
- 3) *Teñido de los cubreobjetos de los shell vial y lectura del resultado.*

1) Preparación de las muestras

Las muestras de orina fueron manipuladas con guantes de látex en cabina de bioseguridad. Se pipetearon las muestras en tubos de centrifuga estéril agregando medio de transporte para virus con antibióticos. Se procedió posteriormente a la centrifugación a 700 x g (Imagen 1) y se aspiró el sobrenadante con transferencia posterior a un tubo de ensayo estéril.



Imagen 1. Centrifugadora utilizada para la realización del cultivo por “*shell vial*” de CMV.

Cortesía del Dr. Emilio Cendejas.

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

2) Siembra e incubación de los cultivos

Se realizó siembra de la muestra con un inóculo estándar en *shell vial* (Imagen 2) conteniendo células de una línea celular de fibroblastos (Vircell®, Granada, España). Se realizó centrifugado a 700 x g durante 1 hora (Imagen 1) agregando posteriormente medio de mantenimiento (MEM con 1% de suero fetal bovino). Posteriormente se realizó incubación a 37°C durante 48 horas en una incubadora de CO₂.

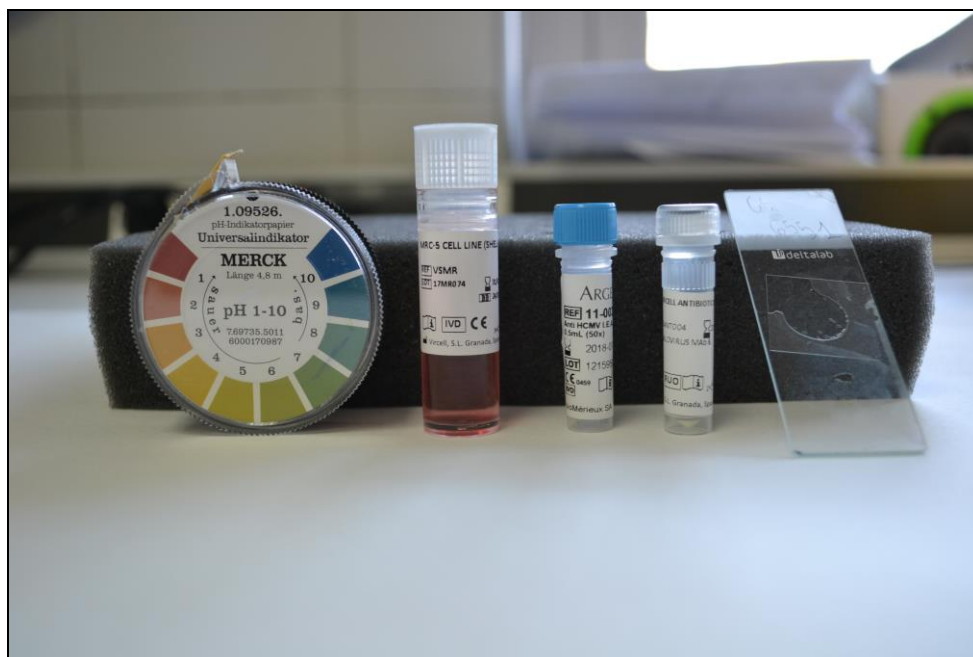


Imagen 2. Material necesario para la realización del cultivo por “*shell vial*” de CMV.

Cortesía del Dr. Emilio Cendejas.

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

3) Teñido de los cubreobjetos de los *shell vial* y lectura del resultado

Se realizó en campana con flujo laminar con manipulación con guantes de látex, aspirando el medio de cultivo del *shell vial*. Se realizó lavado con PBS (*phosphate-buffered saline*) y fijado con acetona. Posteriormente se realizó tinción para inmunofluorescencia indirecta utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CMV (Vircell®, Granada, España) con lectura de la presencia de núcleos fluorescentes a las 24 y 48 horas a 200 y 400 aumentos con microscopio de fluorescencia (Imágenes 3 y 4).

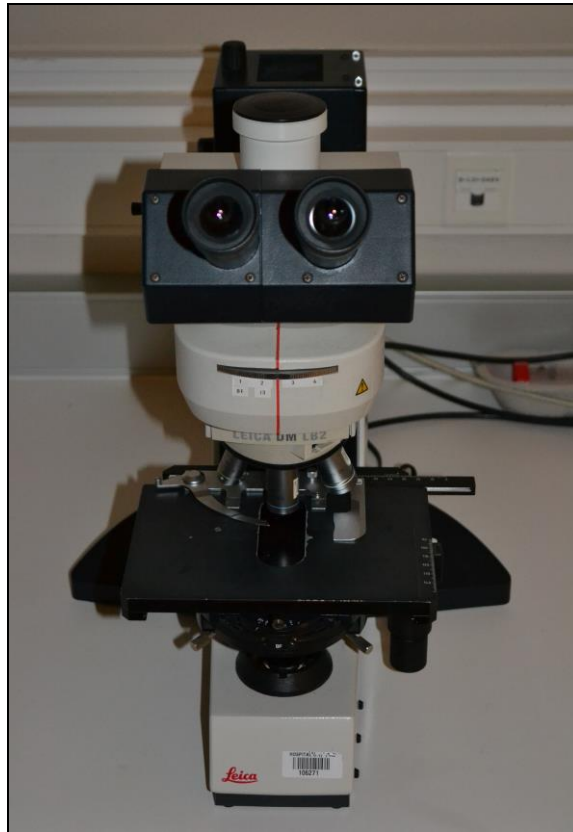


Imagen 3. Microscopio de fluorescencia utilizado para la lectura del cultivo por “*shell vial*” de CMV.

Cortesía del Dr. Emilio Cendejas.

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

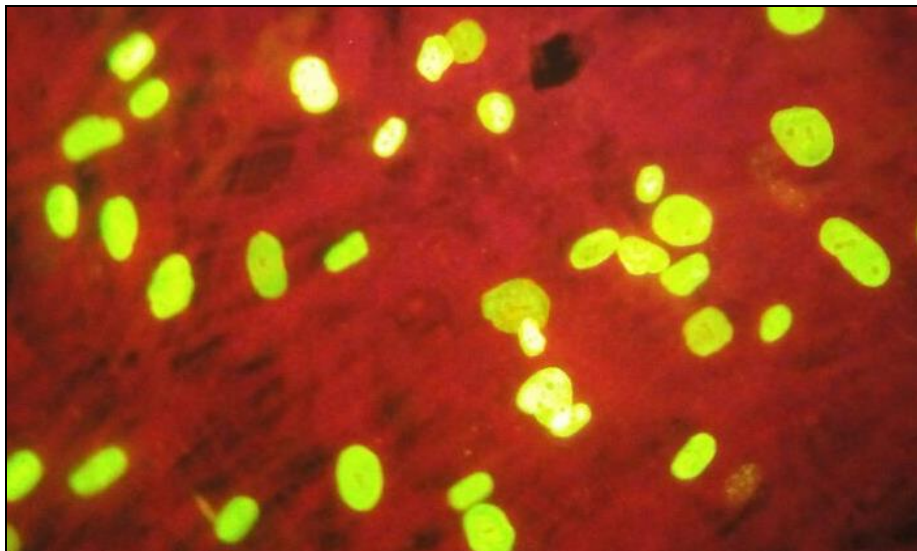


Imagen 4. Cultivo positivo para CMV según técnica “*shell vial*”.

Lectura con microscopio de fluorescencia.

Cortesía del Dr. Emilio Cendejas y la Dra. María Pilar Romero.

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Estudio auditivo:

Se realizó a todos los pacientes incluidos en el estudio, según el *Plan de detección precoz de hipoacusia en recién nacidos* implantado en la Comunidad de Madrid de 2006, el cribado auditivo en las primeras 24-48 horas de vida o, en el caso de pacientes grandes prematuros o que requirieron hospitalización prolongada, durante el primer mes de vida. En dicho cribado se realizan potenciales evocados auditivos de tronco cerebral automatizados (PEATC-A) en ambos oídos, utilizando intensidades de 40 dB. El procedimiento consistió en la colocación de auriculares alrededor del pabellón auditivo externo y envío al oído de un estímulo sonoro en forma de clic repetido, registrando el trazado promedio de la actividad neuroeléctrica del nervio auditivo y de las vías auditivas centrales que se presentaban a los 10-15 mseg. Los pacientes con resultado “no pasa el cribado” en uno o los dos oídos (PEATC-A >40 dB) fueron enviados a consultas de ORL a los 3 meses de edad para reevaluación.

3.8. Consideraciones éticas

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital La Paz, Madrid (código HULP PI-2520; Anexo 1).

La investigación se ha desarrollado siguiendo en todo momento las normas de buena práctica clínica. La revisión actual de la declaración de Helsinki es la base aceptada para la ética en investigación en seres humanos y ha sido escrupulosamente seguida y respetada durante la realización de esta investigación.

Los datos clínicos y microbiológicos se han obtenido de forma retrospectiva de las historias clínicas y las distintas bases de datos del Hospital Universitario La Paz en forma de datos disociados y tratados de forma confidencial. Por tanto, la obtención del consentimiento informado no fue considerada necesaria por el Comité Ético de Investigación Clínica, no precisando Hoja de Información o Consentimiento.

La confidencialidad de los datos de los sujetos se ha cumplido en todo momento según lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Únicamente el investigador ha conocido los datos (número de historia) que pudieran identificar a los pacientes. El número de historia del paciente ha sido separado del resto de la información sin quedar incluido en la base de datos del estudio.

3.9. Estadística

Se ha realizado análisis estadístico clasificando a los pacientes en dos grupos:

- **Grupo 1:** Grupo A: Neonatos prematuros de PAEG.
- **Grupo 2:** Grupo B + C: Neonatos de BPEG.

Inicialmente se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables recogidas en cada uno de estos grupos de pacientes. Las variables continuas se han descrito utilizando media y desviación estándar (DS) en caso de variables de distribución normal y mediana y rango intercuartílico si la distribución no era normal. Las variables categóricas se han descrito utilizando frecuencias absolutas y relativas.

Se ha calculado la prevalencia de infección congénita por CMV para cada grupo estudiado. Posteriormente se compararon los dos grupos de pacientes. Para ello se utilizó en las variables cualitativas el test de χ^2 , excepto en los casos con frecuencia esperada menor de 5 en al menos una casilla de las tablas de contingencia, en los que se empleó el test exacto de Fisher. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ en pruebas de dos colas. Para el análisis estadístico se ha empleado el programa IBM SPSS Statistics. La representación gráfica de los resultados se ha realizado mediante los paquetes gráficos de Microsoft Office.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Descripción general de la serie

4.1.1. Distribución de los casos

En el periodo de estudio y tras aplicar los criterios de exclusión, se incluyó un total de 1.322 pacientes. Se clasificaron en 3 grupos distintos (Figura 6):

- **Grupo A: Neonatos prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (PAEG):** 1.006 pacientes.
- **Grupo B: Neonatos prematuros de bajo peso para la edad gestacional (BPEG):** 177 pacientes.
- **Grupo C: Neonatos a término de BPEG:** 139 pacientes.

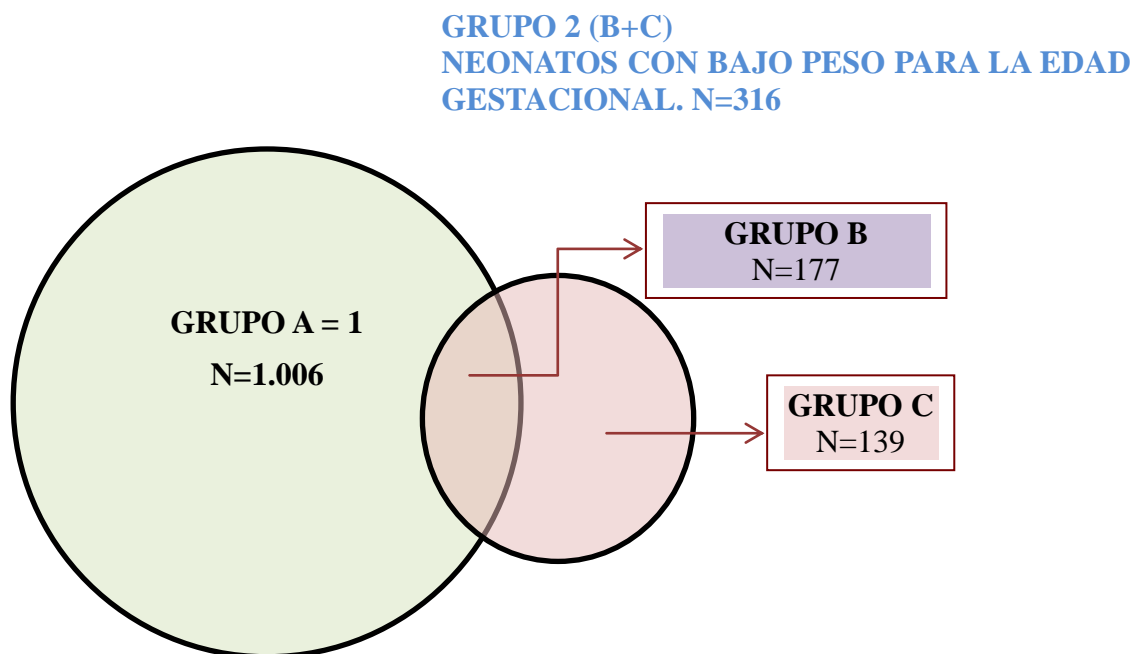


Figura 6. Grupos de estudio según edad gestacional y peso al nacimiento.

Se aportan a continuación los datos del análisis descriptivo agrupando las muestras poblacionales en dos grupos fundamentales:

- **Grupo 1:** Neonatos prematuros de PAEG.
- **Grupo 2:** Neonatos de BPEG.

4.1.2. Características sociodemográficas y del embarazo

Las principales características sociodemográficas y del embarazo de los pacientes estudiados se resumen en la Tabla 11.

	Total	Grupo 1	Grupo 2	p
Sexo masculino	672 (50,8%)	543 (53,9%)	129 (40,8%)	<0,001
Control no adecuado gestación	14 (1%)	8 (0,8%)	6 (1,9%)	>0,05
Embarazo múltiple	482 (36,4%)	403 (40%)	79 (25%)	<0,001
CIR	182 (13,7%)	38 (3,8%)	144 (45,5%)	<0,001
Otras alteraciones ecográficas	82 (6,2%)	68 (6,7%)	14 (4,4%)	>0,05

CIR: crecimiento intrauterino restringido.

Tabla 11. Comparación de las características sociodemográficas y del embarazo en los dos grupos de estudio.

Se documentaron diferencias significativas entre ambos grupos en las siguientes variables: sexo fetal, embarazo múltiple y crecimiento intrauterino restringido.

El porcentaje de pacientes con sexo masculino fue significativamente inferior en el grupo de neonatos de BPEG respecto al grupo de prematuros de PAEG, al igual que el embarazo múltiple.

La presencia de crecimiento intrauterino restringido (CIR) fue significativamente más frecuente entre los neonatos con BPEG que entre los prematuros con PAEG.

4.2. Características al nacimiento

4.2.1. Grupo 1. Neonatos prematuros de peso adecuado para la edad gestacional

▪ Edad gestacional

La mediana de edad gestacional fue de 33,4 semanas, con rango intercuartílico (RIQ) 31-34,7. La mayor parte de los pacientes (N=432; 43%) presentaron una edad gestacional entre las 34 y las 37 semanas. El 24% (N=245) fueron pacientes con menos de 31 semanas de edad gestacional al nacimiento (Tabla 12, Figura 7).

Edad gestacional	N
< 27 semanas	81
27-31 semanas	164
31-34 semanas	329
34-37 semanas	432
Total	1.006

Tabla 12. Distribución según la edad gestacional al nacimiento entre los prematuros de peso adecuado para la edad gestacional.

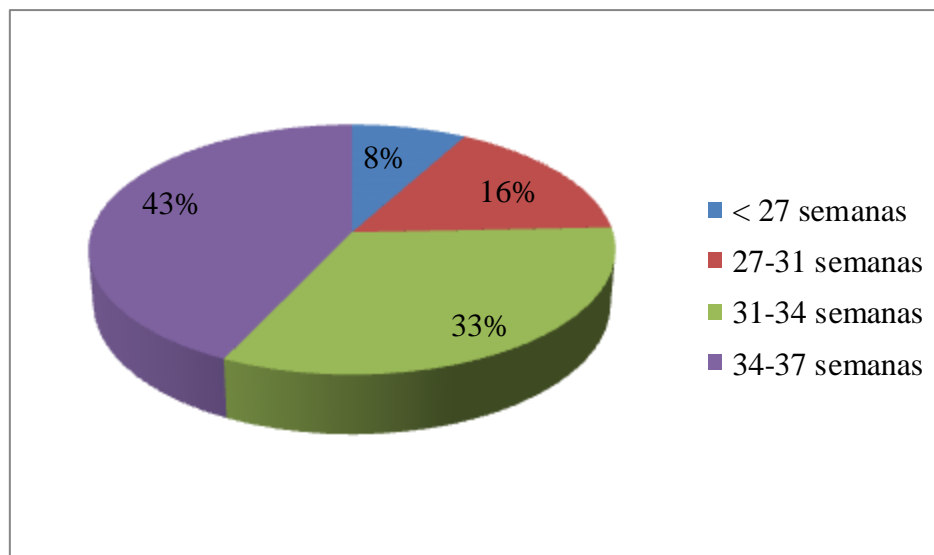


Figura 7. Distribución porcentual según la edad gestacional al nacimiento entre los prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (N=1.006).

- **Datos antropométricos**

Peso al nacimiento:

La mediana del peso al nacimiento fue de 1.890 gramos (gr), con RIQ 1.453-2.210. De acuerdo con la propia definición del estudio, no hubo pacientes con peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional y sexo.

Se documentó un peso al nacimiento por debajo de 1.500 gramos en 272 pacientes (27% de los casos).

Longitud al nacimiento:

La mediana de la longitud al nacimiento fue de 43 centímetros (cm), con RIQ 39,5-45. La longitud al nacimiento no se pudo documentar de forma fiable en el 3,7% de los pacientes de la muestra (38 casos).

El 4,3% de los pacientes (42 casos) presentaron baja talla para la edad gestacional y sexo.

Perímetro cefálico al nacimiento:

La mediana del perímetro cefálico (PC) fue de 30,5 cm, con RIQ 28-31,5. El perímetro cefálico al nacimiento no se registró de forma fiable en el 3,5% de los pacientes (34 casos).

El 3,5% de los casos (34 pacientes) presentaron microcefalia para la edad gestacional y sexo.

4.2.2 Grupo 2. Neonatos de bajo peso para la edad gestacional

▪ Edad gestacional

La mediana de edad gestacional fue de 36,2 semanas, con RIQ 34-38. El 44% de los pacientes (N=139) nacieron a término y el 56% pretérmino. Entre los pacientes prematuros, la mayoría nacieron entre las 34 y 37 semanas (32% de la muestra). El 11% de pacientes (N=35) tenían una edad gestacional menor de 31 semanas.

Edad gestacional	N
< 27 semanas	6
27-31 semanas	29
31-34 semanas	41
34-37 semanas	101
≥ 37 semanas	139
Total	316

Tabla 13. Distribución según la edad gestacional al nacimiento entre los neonatos de bajo peso para la edad gestacional.

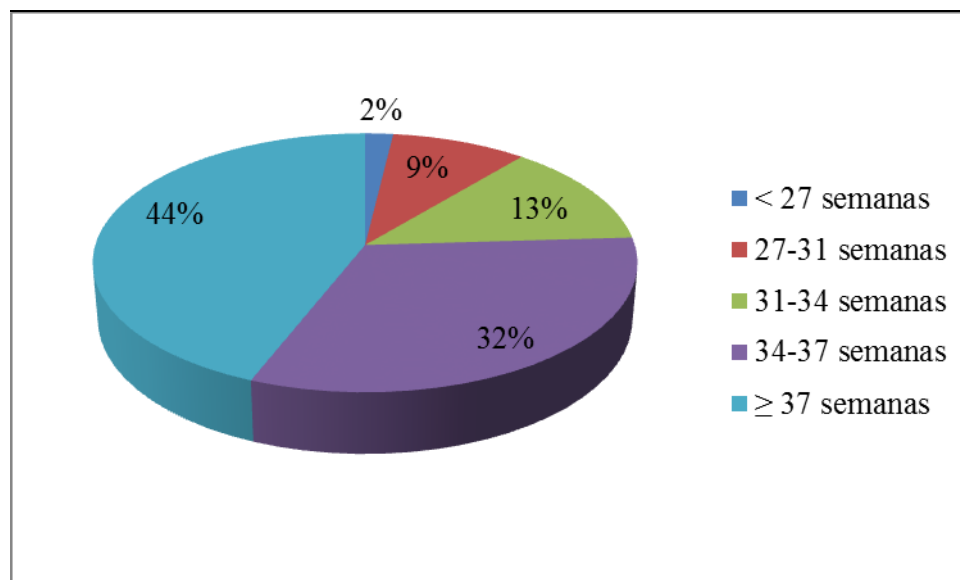


Figura 8. Distribución porcentual según la edad gestacional al nacimiento entre los neonatos de bajo peso para la edad gestacional (N=316).

- **Datos antropométricos**

Peso al nacimiento:

La mediana del peso al nacimiento fue de 1.890 gr, con RIQ 1.385-2.150. De acuerdo con la propia definición del estudio, el 100% de los pacientes presentaron peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional y sexo.

Se documentó un peso al nacimiento menor de 1.500 gramos en 91 pacientes (28,8% de los casos).

Longitud al nacimiento:

La mediana de la longitud al nacimiento fue de 43,5 cm, con RIQ 39,5-45,5. La longitud al nacimiento no se documentó de forma fiable en el 2,8% de los pacientes (9 casos).

El 57,9% de los pacientes (178 casos) presentaron baja talla para la edad gestacional y sexo.

Perímetro cefálico al nacimiento:

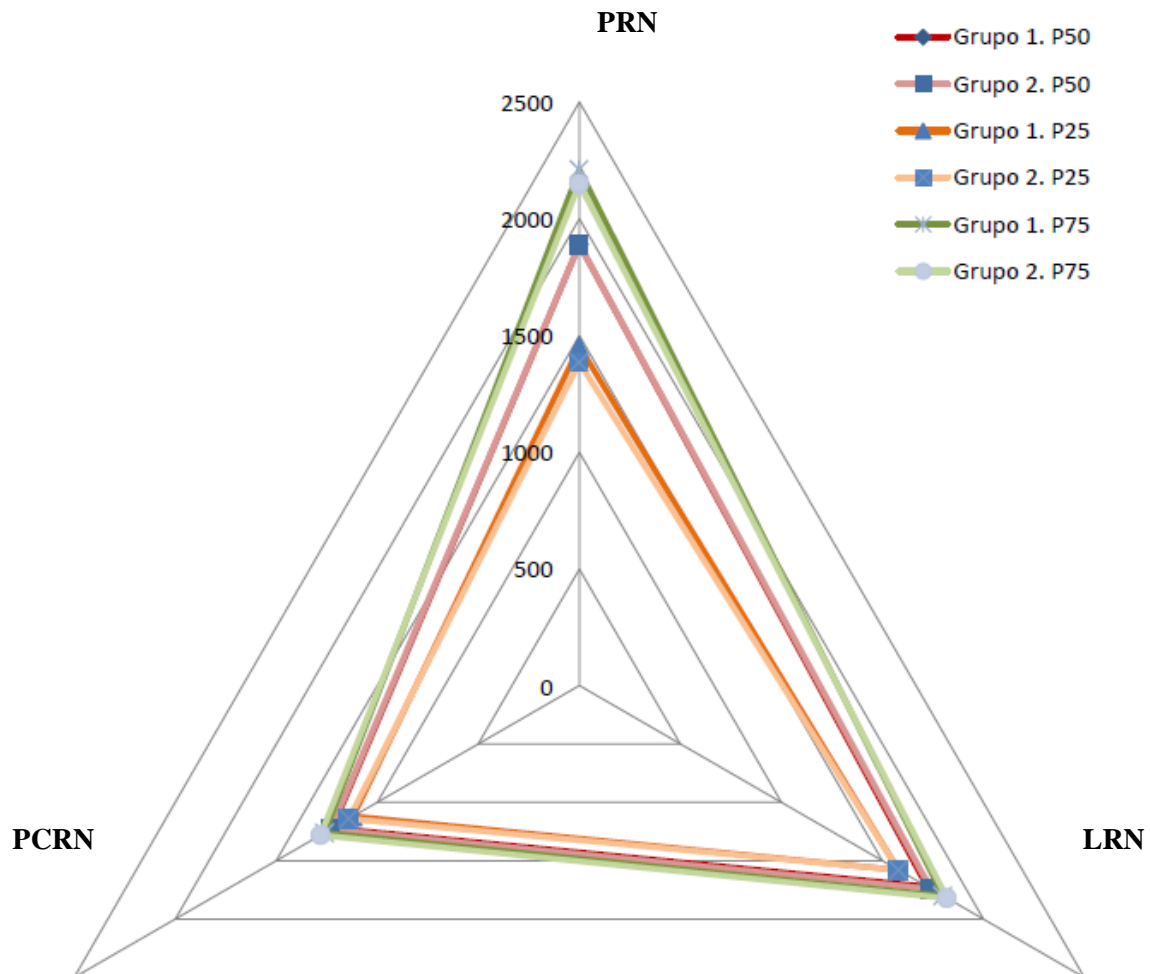
La mediana del perímetro cefálico (PC) fue de 30,8 cm, con RIQ 28,5-32. El perímetro cefálico al nacimiento no fue descrito de forma fiable en el 3,5% de los pacientes (11 casos).

El 41,9% de los casos (128 pacientes) presentaron microcefalia para la edad gestacional y sexo.

4.2.3. Comparación de las características al nacimiento entre grupos

▪ Datos antropométricos

Las medianas de ambas muestras poblacionales para el peso al nacimiento son coincidentes en su valor (1.890 gr). Asimismo las medianas para la longitud al nacimiento (43 cm. en el Grupo 1 y 43,5 cm. en el Grupo 2) y para el perímetro cefálico (30 vs. 30,8 cm respectivamente) fueron similares en ambos grupos (Figura 9).



PRN: Peso del recién nacido; LRN: Longitud del recién nacido; PCRN: Perímetro cefálico del recién nacido.

Figura 9. Percentiles (P50, P25, P75) para los valores antropométricos en prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (Grupo 1) y neonatos de bajo peso para la edad gestacional (Grupo 2).

Si atendemos a la baja talla para la edad gestacional (Tabla 14), la condición fue más frecuente entre los neonatos de BPEG que entre los prematuros de PAEG (57,9% vs. 4,3%), con $p<0,001$.

	Baja talla para la edad gestacional	
	≥ 10	< 10
Grupo 1	926 (95,7%)	42 (4,3%)
Grupo 2	129 (42,1%)	178 (57,9%)

Tabla 14. Longitud para la edad gestacional. Distribución dicotómica según valores $p \geq 10$ o $p < 10$ para la edad gestacional y sexo entre los prematuros de PAEG (Grupo 1) y neonatos de BPEG (Grupo 2).

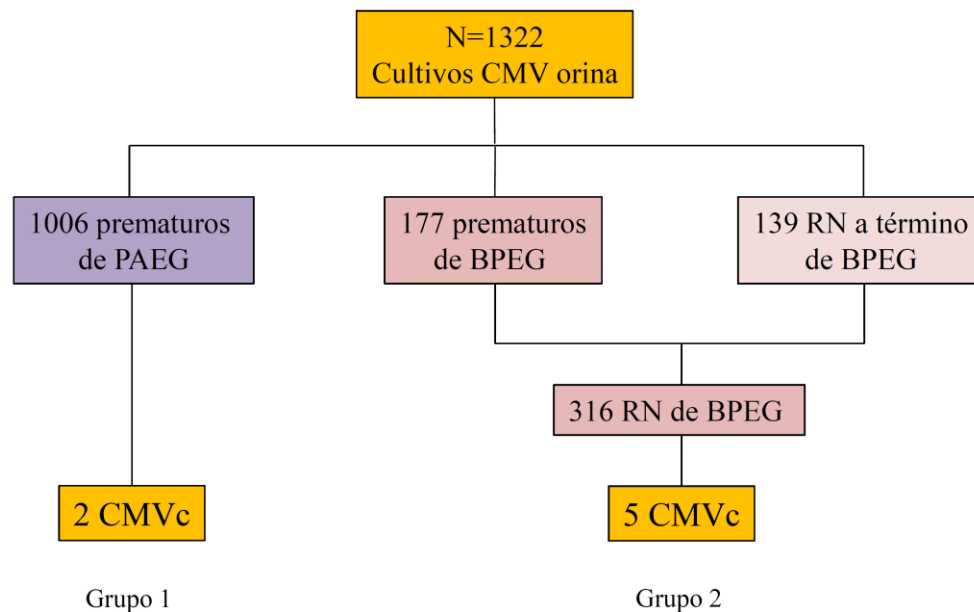
Si atendemos a la microcefalia para la edad gestacional (Tabla 15), esta característica fue más frecuente entre los neonatos de BPEG que entre los prematuros de PAEG (41,9% vs. 3,5%), con $p<0,001$.

	Microcefalia para la edad gestacional	
	≥ 10	< 10
Grupo 1	938 (96,5%)	34 (3,5%)
Grupo 2	177 (58,1%)	128 (41,9%)

Tabla 15. Perímetro cefálico para la edad gestacional. Distribución dicotómica según valores $p \geq 10$ o $p < 10$ para la edad gestacional y sexo entre los prematuros de PAEG (Grupo 1) y neonatos de BPEG (Grupo 2).

4.3. Cribado de la infección congénita por citomegalovirus (CMV)

Realizamos el cribado de la infección congénita por citomegalovirus en 1.322 pacientes (Figura 10). En el grupo de prematuros de PAEG (Grupo 1) documentamos 2 pacientes (0,2%) positivos para CMV en muestra urinaria. En el grupo de neonatos con BPEG (Grupo 2) encontramos 5 pacientes (1,6%) positivos para CMV en orina.



PAEG: Peso adecuado para la edad gestacional; BPEG: Bajo peso para la edad gestacional;
RN: recién nacido/s; CMVc: Infección congénita por citomegalovirus.

Figura 10. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio para cribado de la infección congénita por CMV tras la aplicación de los criterios de exclusión.

La prevalencia encontrada para la infección por CMVc entre los prematuros de peso adecuado para la edad gestacional fue del 0,2%.

La prevalencia de la infección por CMVc entre los neonatos de bajo peso para la edad gestacional, independientemente de su edad gestacional al nacimiento, fue del 1,6% ($p=0,003$) (Figura 11).

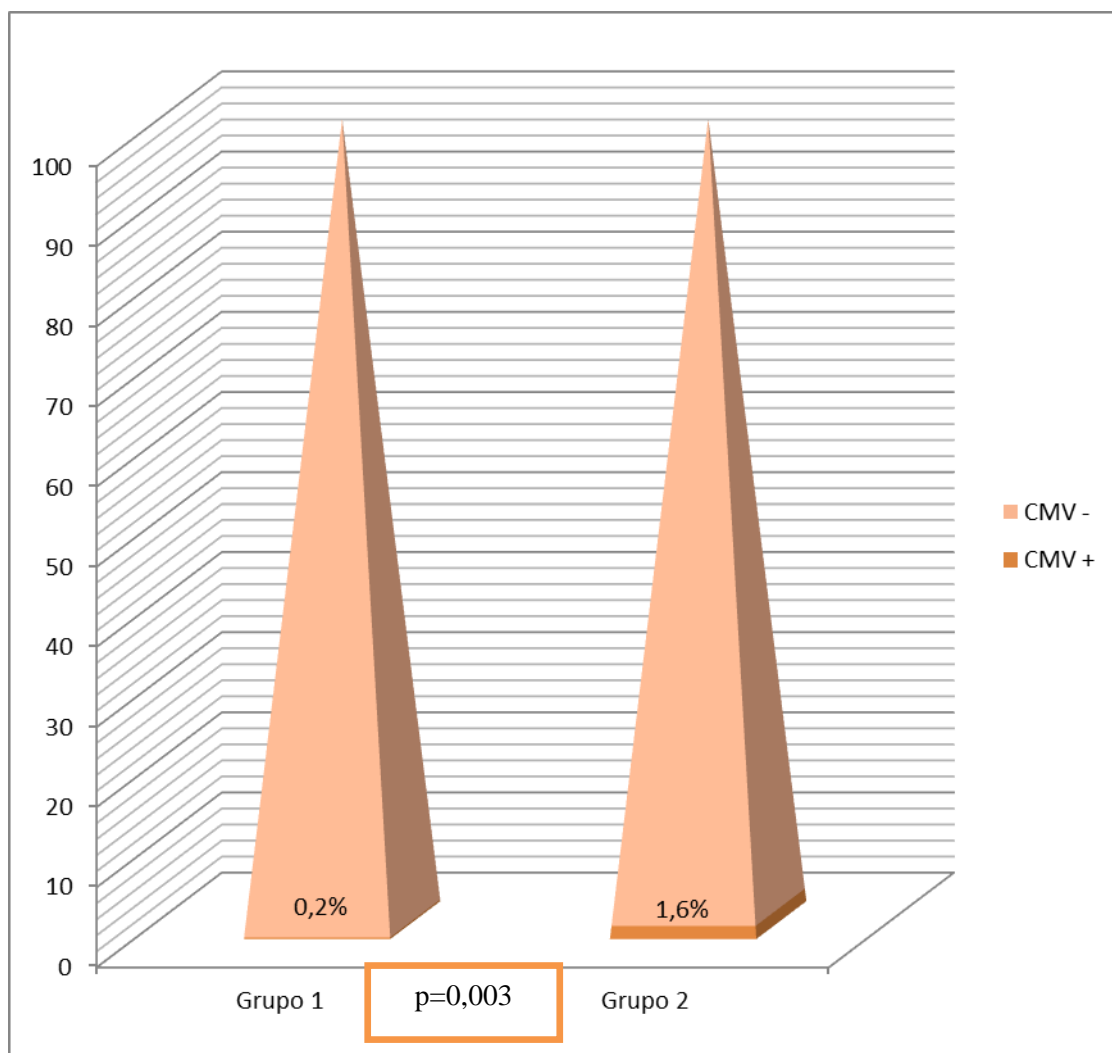
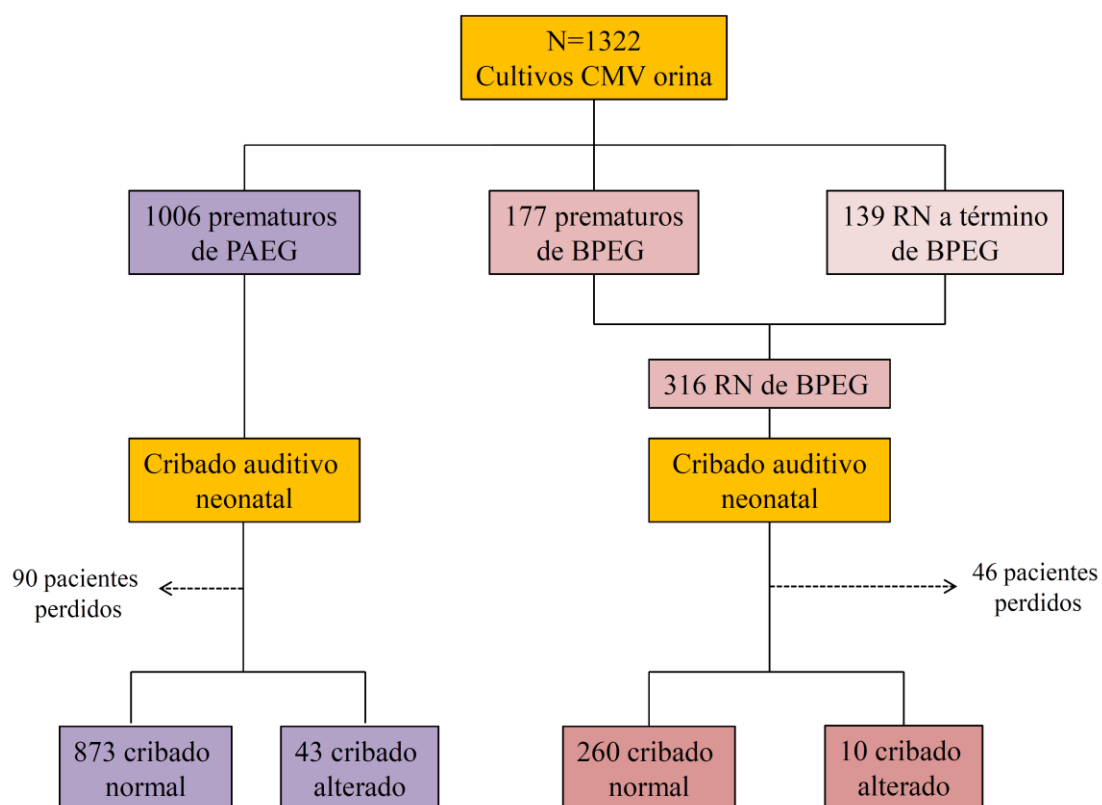


Figura 11. Prevalencia de la infección congénita por CMV en prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (Grupo 1) y neonatos de bajo peso para la edad gestacional (Grupo 2).

4.4. Cribado auditivo

El resultado del cribado auditivo al nacimiento pudo documentarse de forma fiable en 1.186 pacientes, el 89,7% de los pacientes incluidos en el estudio. La pérdida de pacientes mostró una tendencia superior en el Grupo 2 respecto al Grupo 1 (14,5% vs. 8,9%) ($p=0,07$).

Los pacientes prematuros de PAEG obtuvieron un cribado auditivo patológico en el 4,7% de los casos (43 pacientes de un total de 916). Los neonatos con BPEG presentaron un cribado auditivo alterado en el 3,7% de los casos (10 pacientes entre 270); esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 12).



PAEG: Peso adecuado para la edad gestacional; BPEG: Bajo peso para la edad gestacional.

RN: recién nacido/s.

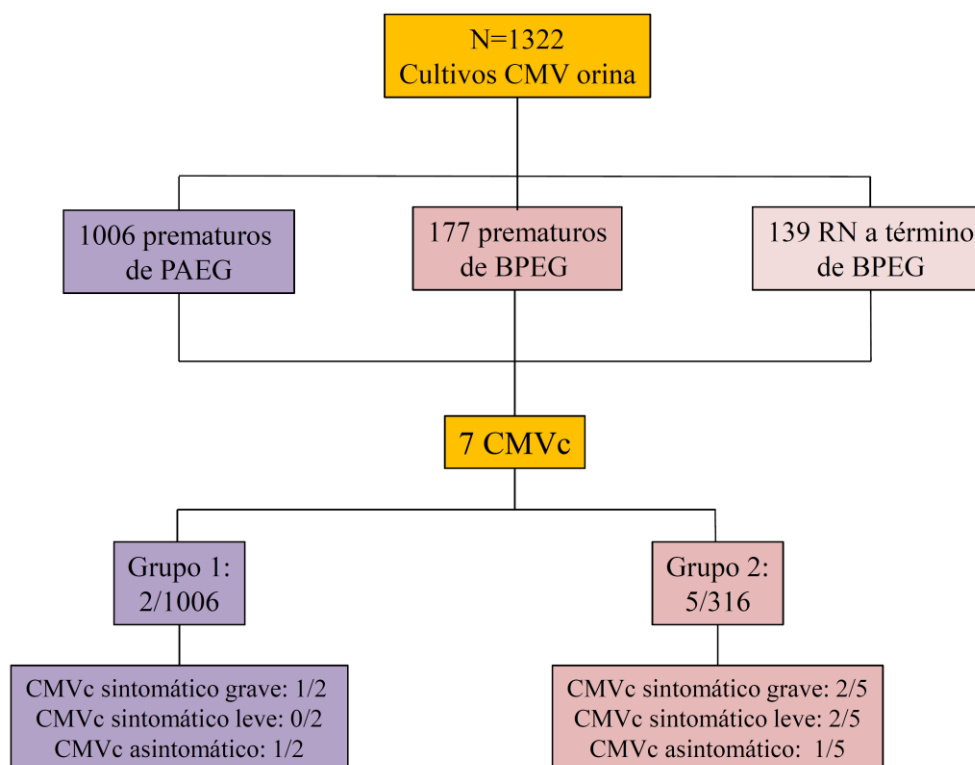
Figura 12. Evolución de la muestra para el resultado del cribado auditivo neonatal en nuestro estudio.

4.5. Síntomas de la infección congénita

4.5.1. Definición de los casos y utilidad del cribado para el diagnóstico temprano

Entre los 2 neonatos prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (Grupo 1) con infección congénita por CMV, 1 caso presentó síntomas graves evidentes a la exploración física, mientras que el otro paciente fue asintomático al nacimiento. Por tanto, el cribado de la infección congénita por CMV nos ha permitido revelar el diagnóstico de forma temprana en un 50% de los casos.

Entre los neonatos de bajo peso para la edad gestacional (Grupo 2) con infección congénita por CMV, el 40% (2/5) presentaron síntomas graves evidentes en la exploración física, el 40% (2/5) presentaron síntomas leves no evidentes en la exploración física rutinaria y el 20% (1/5) fue asintomático al nacimiento. Por tanto, el cribado de la infección congénita por CMV nos ha permitido revelar el diagnóstico de forma temprana en el 60% de los casos (Figura 13).



PAEG: Peso adecuado para la edad gestacional; BPEG: Bajo peso para la edad gestacional.

RN: recién nacido/s; CMVc: citomegalovirus congénito.

Figura 13. Evolución de la muestra para la presencia de síntomas de infección congénita por CMV al nacimiento en nuestro estudio.

4.5.2. Signos clínicos prenatales y neonatales

En todos los pacientes diagnosticados de infección congénita por CMV se realizó al diagnóstico hemograma, bioquímica con función hepática, ecografía transfontanelar y RM cerebral, fondo de ojo así como potenciales evocados auditivos del troncoencéfalo. En todos los casos se documentó un seguimiento adecuado de la gestación. Atendiendo a los signos prenatales o neonatales en los casos con infección congénita por CMV en nuestra muestra (Tabla 16), 4 pacientes entre 7 (57,2%) presentaron criterios CIR en los controles ecográficos prenatales (1 paciente con CIR simétrico, 3 pacientes con CIR asimétrico). El 40% de los pacientes (2 casos) con infección documentada por CMV y bajo peso para la edad gestacional no presentaron criterios CIR durante el periodo neonatal. Las alteraciones en la exploración física neonatal y en la neuroimagen han sido los signos más frecuentemente asociados con la infección sintomática (42,8%). El cribado auditivo neonatal fue normal al nacimiento en todos los casos con infección congénita por CMV, incluyendo los casos con sintomatología grave. No encontramos casos con afectación ocular. Un paciente falleció en el periodo neonatal a consecuencia de una cardiopatía congénita compleja, representando una mortalidad en nuestra serie del 14,3%.

	Grupo 1	Grupo 2	Total
Criterios CIR en ecografía prenatal*	1/2 (50%)	3/5 (60%)	4/7 (57,2%)
Otras alteraciones ecográficas prenatales	1/2 (50%)	1/5 (20%)	2/7 (28,5%)
Alteraciones en exploración física neonatal†	1/2 (50%)	2/5 (40%)	3/7 (42,8%)
Alteraciones analíticas	0/2 (0%)	2/5 (40%)	2/7 (28,5%)
Alteraciones en neuroimagen	1/2 (50%)	2/5 (40%)	3/7 (42,8%)
Alteraciones oftalmológicas	0/2 (0%)	0/5 (0%)	0/7 (0%)
Hipoacusia neurosensorial	0/2 (0%)	0/5 (0%)	0/7 (0%)
Fallecimiento en periodo neonatal	0/2 (0%)	1/5 (20%)	1/7 (14,3%)

*CIR simétrico: 1/7; CIR asimétrico: 3/7.

†La microcefalia tan sólo estuvo presente en 2/7 casos, ambos pertenecientes al Grupo 2.

Tabla 16. Alteraciones ecográficas prenatales y alteraciones clínicas en el periodo neonatal de los pacientes con infección congénita por CMV de nuestro estudio.

4.6. Secuelas a largo plazo

A los 4 años de edad, 5 pacientes de los 7 con infección congénita por CMV en nuestro estudio se encuentran en seguimiento en nuestro centro (Tabla 17).

El 20% (1/5) de los pacientes ha presentado secuelas. El 50% de los pacientes con infección sintomática grave por CMV al nacimiento presentan secuelas a largo plazo (1/2) y un paciente con sintomatología grave falleció en periodo neonatal. No se han producido secuelas a los 4 años de seguimiento entre los pacientes con sintomatología leve o sin sintomatología al nacimiento.

Secuelas a los 4 años de edad	Síntomas graves al nacimiento* (N=3)	Síntomas leves al nacimiento† (N=2)	Asintomáticos al nacimiento (N=2)	Total
Pacientes con seguimiento completo a los 4 años de edad	N=2	N=1	N=2	N=5
Hipoacusia neurosensorial	0/2	0/1	0/2	0/5
Secuelas neurológicas leves	1/2	0/1	0/2	1/5
Secuelas neurológicas graves	0/2	0/1	0/2	0/5
Total secuelas	1/2 (50%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	

*Uno de los pacientes con síntomas graves al nacimiento falleció en el periodo neonatal.

†Uno de los pacientes con síntomas leves al nacimiento continuó el seguimiento en otro centro a partir de los 12 meses de edad, sin secuelas en el momento del traslado.

Tabla 17. Secuelas a los 4 años de edad entre los pacientes con infección congénita por CMV de nuestro estudio.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

“Any opportunity to achieve early detection of congenital cytomegalovirus and provide interventions warrants careful consideration”(146).

Scott D. Grosse, Sheila C. Dollard, David W. Kimberlin.

Pediatrics. February 2017.

La infección congénita por citomegalovirus es actualmente una enfermedad desatendida desde el punto de vista de la Salud Pública. La frecuente ausencia de síntomas al nacimiento y el desarrollo tardío de secuelas dificulta poder asociar inequívocamente la causa al efecto. Éste es sin duda el factor principal que contribuye al olvido institucional y de política sanitaria en torno a esta patología a pesar de ser la infección congénita más prevalente en el mundo y en nuestro medio.

En los últimos años se han realizado avances notables en investigación de la infección por CMV, pero esto no se ha reflejado de momento en una reducción de la prevalencia de la enfermedad o en una mejora en el pronóstico de sus secuelas auditivas y neurológicas a largo plazo. Un problema fundamental inherente a esta patología es su impacto silencioso a lo largo de toda la infancia, que no es predecible al nacimiento en muchas ocasiones. De Vries y colaboradores han estimado que el 65% de las secuelas producidas por el CMVc en Europa se desarrollan de forma progresiva en pacientes sin sintomatología al nacimiento(105). Actualmente las estrategias de Salud Pública no han establecido soluciones frente a este grave problema. El diagnóstico de la hipoacusia en los pacientes con infección congénita por CMV es generalmente tardío en este escenario(117), con muy escasa capacidad de intervención sobre el desarrollo del lenguaje. Por tanto, la implementación rutinaria de estrategias de screening en el recién nacido que permitieran un diagnóstico precoz y un seguimiento e intervención posterior ante la aparición de secuelas compatibles, resultaría en una mejoría indudable del pronóstico a largo plazo de estos niños.

El impacto de la enfermedad en España no se ha establecido, aunque se ha estimado que la infección congénita por CMV afectaría a 2.450 recién nacidos al año, de los cuales unos 400 desarrollarían secuelas a largo plazo(68). Recientemente Núñez-Ramos y colaboradores(147) revisaron de forma retrospectiva los nuevos diagnósticos de infección congénita por CMV en un periodo de 4 años en un hospital terciario que cuenta con un grupo de investigación específico sobre infección congénita por CMV. La mitad (5/10) de los pacientes en el periodo de estudio fueron diagnosticados de forma

tardía (mediana de edad al diagnóstico de 7,5 meses), a pesar de que 4 de ellos ya presentaban un cribado auditivo alterado al nacimiento. Una demora tan significativa en el diagnóstico en un escenario tan optimizado hace prever que en nuestro país y con la política sanitaria actual la mayor parte de los pacientes con secuelas producidas por la infección congénita por CMV probablemente ni siquiera llegan a diagnosticarse.

Este proyecto de investigación surge de la responsabilidad de desvelar esta grave situación en nuestro medio y por ello de la necesidad obligada de establecer estrategias que permitan un diagnóstico temprano de la infección congénita por CMV en un mayor porcentaje de casos, mejorando el pronóstico en los pacientes detectados, considerando la ausencia de un cribado universal gestacional o neonatal en la actualidad(118). El objetivo principal de esta tesis doctoral ha sido investigar si existe una población diana de neonatos que, atendiendo a la edad gestacional y al peso al nacimiento, pudiera presentar una elevada rentabilidad al realizar un cribado de la infección congénita por CMV en nuestra propia población.

Hemos decidido investigar la prevalencia de esta infección en dos grupos de pacientes que, según la bibliografía consultada(66), podrían representar un mayor riesgo potencial de infección congénita por CMV: prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) (Grupo 1) y neonatos con bajo peso para la edad gestacional (BPEG), independientemente de su edad gestacional al nacimiento (Grupo 2). El análisis realizado en prematuros de PAEG de forma independiente, es un planteamiento prácticamente inédito, respecto a otros estudios de prevalencia de CMVc en pacientes pretérmino. Este es el primer estudio en España que analiza la prevalencia de infección congénita por CMV en estos dos grupos poblacionales simultáneamente.

5.1. Análisis de las características sociodemográficas y del embarazo en los grupos estudiados

Hemos analizado en nuestro estudio características socio-demográficas y del embarazo para ambos grupos de pacientes: sexo fetal, control no adecuado de la gestación, embarazo múltiple, criterios ecográficos de CIR y presencia de alteraciones ecográficas relevantes. Hemos documentado diferencias significativas entre ambos grupos para las variables sexo fetal, embarazo múltiple y criterios ecográficos de CIR. No obstante, estas diferencias se encuentran condicionadas por los criterios de inclusión establecidos para cada grupo.

Hemos encontrado en nuestro estudio un predominio del sexo masculino en el grupo de neonatos prematuros de PAEG respecto al grupo de neonatos de BPEG. Este predominio está presente a expensas de una mayor representación del sexo femenino (60,2%) en el grupo de neonatos de BPEG (Grupo 2). Está establecido en la literatura que el sexo fetal femenino condiciona más frecuentemente la presencia de alteraciones del crecimiento intrauterino(148), por lo que este hallazgo resulta explicable en nuestra muestra. Asimismo se conoce que la prematuridad es más frecuente entre los fetos con sexo masculino(149). Por tanto en lo que respecta al sexo fetal nuestros hallazgos parecen responder a las características propias de las distintas poblaciones que se pretenden analizar y comparar.

La gestación múltiple ha estado presente con mayor frecuencia en nuestro grupo de prematuros de PAEG respecto al de neonatos de BPEG. La gestación múltiple es un factor de riesgo conocido para presentar un parto pretérmino. El 50-60% de los embarazos múltiples condicionan un parto pretérmino(150), frente al 7,4% de las gestaciones únicas en España(151). En el caso de los pacientes con bajo peso para la edad gestacional de nuestro estudio, este porcentaje alcanzó el 25%, por encima de la población general, muy probablemente por incluir un número importante de pacientes con prematuridad. Por tanto, el comportamiento de la variable embarazo múltiple en ambas muestras de recién nacidos no presenta desviaciones respecto a lo documentado para dichas poblaciones en la literatura.

La presencia de criterios ecográficos de crecimiento intrauterino restringido (CIR), es decir, peso estimado ecográficamente por debajo del percentil 3 para la edad gestacional y sexo o en percentil 3-10 con presencia de alteraciones concomitantes en la evaluación hemodinámica doppler, ha sido más frecuente entre los neonatos de BPEG al nacimiento (Grupo 2) respecto a los prematuros de PAEG (Grupo 1), lo que se explica

si atendemos a los Documentos de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). En su documento titulado *Defectos del crecimiento fetal*, publicado en 2014, se lee literalmente:

“(…) el defecto de crecimiento fetal se define como un peso fetal estimado por ecografía por debajo del percentil 10 para edad gestacional y sexo, que es la definición usada por los pediatras para referirse a un neonato de bajo peso (para la edad gestacional)”(152).

Por tanto, la presencia más frecuente de criterios de CIR entre los pacientes del Grupo 2 (que por definición presentan alteración en el peso al nacimiento) resulta esperable. Sin embargo, es conveniente destacar que en nuestra muestra tan solo el 45,5% de pacientes de BPEG al nacimiento presentaron criterios ecográficos de CIR en el periodo prenatal, lo que indica que el paciente con CIR representa un mayor grado de afectación de los parámetros de crecimiento que el paciente de BPEG sin criterios de CIR. Se conoce que incluso la infección congénita por citomegalovirus asintomática al nacimiento puede condicionar alteraciones en el patrón de crecimiento fetal(89). Por tanto, hemos centrado nuestro análisis en pacientes con bajo peso para la edad gestacional al nacimiento con el objetivo de incluir en el estudio a neonatos con alteraciones antropométricas más sutiles que las que pueden representar los pacientes con presencia de criterios ecográficos de CIR.

5.2. Análisis de las características al nacimiento en los grupos estudiados

Según las características al nacimiento, en nuestro estudio se han incluido pacientes con diversos grados de inmadurez, a diferencia de otros estudios planteados en pacientes pretérmino (Tabla 2). En el Grupo 1 (prematuros de PAEG), el 8% de los pacientes nacieron antes de las 27 semanas de edad gestacional y el 16% entre las 27 y las 31 semanas, lo que supone que casi una cuarta parte de la muestra eran pacientes con un grado de inmadurez importante al nacimiento. En el Grupo 2 (neonatos de BPEG), el 11% de los pacientes nacieron antes de las 31 semanas de edad gestacional, un porcentaje menor que se explica por la inclusión en este grupo de pacientes prematuros y pacientes a término.

La distribución respecto a los parámetros antropométricos en ambos grupos es muy similar (Figura 9), con percentiles 25, 50 y 75 prácticamente coincidentes, lo que contrasta con la importante diferencia entre las medianas de edad gestacional (33,4 vs. 36,2 semanas). Este hallazgo pone de manifiesto la importancia de valorar los

parámetros antropométricos en relación con la edad gestacional y no como medidas aisladas.

Los pacientes del Grupo 2 han presentado alteraciones antropométricas distintas al bajo peso (baja talla y microcefalia para la edad gestacional y sexo) de forma más frecuente que los pacientes del Grupo 1, lo que se explica por la presencia más frecuente de criterios ecográficos de CIR entre los pacientes del Grupo 2.

5.3. Análisis del cribado de la infección congénita por citomegalovirus en los grupos estudiados

▪ Prematuros de peso adecuado para la edad gestacional

Si atendemos al primer objetivo secundario planteado en esta tesis doctoral, la prevalencia de la infección congénita por CMV para la muestra de prematuros de peso adecuado para su edad gestacional no ha sido alta (0,2%). Existen escasos datos en España sobre la prevalencia de la infección por CMV en la población general de recién nacidos sin factores de riesgo potencial que nos permitan contrastar nuestro hallazgo. No obstante, la prevalencia comunicada del 0,3% por Pérez-Rivilla y colaboradores en el entorno de la ciudad de Madrid(64), así como las prevalencias estimadas del 0,64% en un metaanálisis de Kenneson(16) y 0,7% de Dollard(4) permiten establecer una prevalencia del 0,3-0,7% para una población general de recién nacidos sanos en nuestro entorno. Por tanto, la prevalencia para el Grupo 1 es probablemente similar o incluso algo inferior a la esperable en una población general de recién nacidos en nuestro medio.

La prematuridad es actualmente la primera causa de mortalidad infantil en niños por debajo de los 5 años de edad, suponiendo el 15,9% del total de muertes en el mundo(153), lo que representa una tasa de mortalidad de 7,55 casos por cada 1.000 recién nacidos vivos(153). En España, al menos 7 de cada 100 recién nacidos nace de forma prematura(151), y con el aumento reciente de los procedimientos de reproducción asistida se ha producido un incremento en los últimos años. Estas técnicas condicionan prematuridad hasta en un 17,6% de los casos para gestaciones únicas(154). Los recién nacidos prematuros se han considerado tradicionalmente un grupo de riesgo potencial para la infección congénita por CMV, pues varias infecciones congénitas pueden condicionar prematuridad. Boppana y colaboradores establecieron en 1992 que el 35% de los neonatos con infección congénita por CMV eran pretérmino(66), si bien en el año

2014 presentaron un estudio similar con neonatos diagnosticados mediante screening, y por tanto con mayor proporción de sintomáticos con clínica leve o asintomáticos, donde este porcentaje se veía reducido al 21%(85). En los últimos años la información disponible pone en entredicho el paradigma clásico que asociaba infección por CMV con prematuridad.

Varios estudios han aportado datos interesantes sobre la prevalencia de la infección congénita por CMV en neonatos pretérmino (Tabla 18), aunque existe una importante heterogeneidad en el diseño. Algunos han centrado su análisis en los pacientes con mayor grado de prematuridad, con conclusiones encontradas en esta población. Un estudio español reciente ha analizado la prevalencia de la infección congénita por CMV en prematuros extremos (<1.500 gramos) obteniendo una prevalencia del 2,3%(79), que parece elevada en el entorno de nuestro país. Este estudio no aporta datos propios ni referencias externas sobre la prevalencia de la infección por CMV en recién nacidos sanos de su área geográfica (Barcelona). En claro contraste con estos datos, en el estudio de mayor impacto realizado hasta la fecha, publicado en el año 2014, Turner y colaboradores(72) analizan de forma prospectiva la prevalencia de infección por CMV en una muestra de 4.594 neonatos pretérmino con peso al nacimiento <1.500 gramos, obteniendo un resultado del 0,39% (IC 0,25%-0,62%). Los autores concluyen que la prevalencia en su muestra poblacional de prematuros es incluso inferior a la comunicada para un grupo de recién nacidos sin factores de riesgo de la misma región (0,5-1%).

Algunos estudios han incluido, como en nuestro trabajo, pacientes con diversos grados de prematuridad. Otros han analizado pacientes prematuros con menor grado de inmadurez. En 2001, Yamamoto y colaboradores detectan una prevalencia similar entre recién nacidos prematuros (< 37 semanas) y a término para la infección congénita por CMV (2,1% vs. 1,8%) en Brasil(74). También sugieren que en su muestra de prematuros no existen diferencias entre los pacientes con mayor (< 34 semanas) y menor (34-37 semanas) grado de inmadurez al nacimiento respecto a la prevalencia de infección congénita por CMV(74). DePasquale y colaboradores, en la misma línea, no documentaron diferencias entre su muestra de prematuros (32-36 semanas) y pacientes a término analizados en su estudio para la prevalencia de la infección congénita por CMV en Florida (EEUU)(78). Recientemente, Pitlick y colaboradores(81) sugieren que la prevalencia de la infección congénita por CMV en prematuros de Iowa (0,3%) parece inferior a la documentada para recién nacidos sanos de su área geográfica (0,48%).

Al realizar, a modo orientativo y con la precaución que implica la heterogeneidad de los estudios, un análisis conjunto de las investigaciones que han estudiado la prevalencia de infección por CMVc en distintas poblaciones de recién nacidos prematuros (Tabla 18) obtenemos un resultado de prevalencia global del 0,66%. El resultado es superponible a los metaanálisis de Kenneson y Dollard sobre la prevalencia en poblaciones generales de recién nacidos (0,64-0,7%). Si analizamos en conjunto los datos de los estudios que expresamente analizan la prevalencia de la infección congénita en recién nacidos prematuros más inmaduros (<1.250-1.500 gramos) obtenemos una prevalencia del 0,53%. Es decir, tras analizar el conjunto de las publicaciones recientes, parece razonable concluir que la prevalencia de la infección congénita por CMV en neonatos pretérmino no es superior a la estimada para la población general de recién nacidos, incluyendo a aquellos pacientes prematuros más inmaduros, e incluso en este último grupo existen datos que sugieren que podría ser algo inferior. Estos hallazgos apoyan nuestros resultados en la muestra de neonatos prematuros con peso adecuado para la edad gestacional, superponible o incluso inferior a lo esperable en la población general de recién nacidos de nuestro medio. Algunos autores sugieren que la prevalencia para prematuros de muy bajo peso (<1.500 gramos) podría ser inferior a la de los recién nacidos sanos pues el tiempo de exposición para la transmisión transplacentaria del CMV se encontraría limitado por la finalización prematura de la gestación e incluso sugieren que la inflamación placentaria secundaria al CMV podría no condicionar en realidad la prematuridad(72,81).

Autor/a	Año	País	N*	% CMVc	Observaciones
Panhani S, et al(73)	1994	Finlandia	4/83	4,8	Cultivo en orina. EG < 34 semanas
Yamamoto AY, et al(74)	2001	Brasil	6/289	2,1	PCR/cultivo en orina. EG < 37 semanas
Sharland M, et al(75)	2002	UK	0/40	0	EG < 32 semanas
Mussi-Pinhata MM, et al(76)	2004	Brasil	0/95	0	Cultivo en orina. EG < 34 semanas
Barbi M, et al(47)	2006	Italia	0/801	0	PCR en sangre seca + orina
Vaudry W, et al(77)	2010	Canadá	1/79	1,3	Peso nacimiento <1.250g.
DePasquale JM, et al(78)	2012	EEUU	7/1.506	0,46	PCR en sangre seca. EG 32-36 semanas
Álvarez Domínguez E, et al(79)	2013	España	8/342	2,3	PCR en sangre seca Peso nacimiento <1.500g.
Turner KM, et al(72)	2014	EEUU	18/4.594	0,39	Peso nacimiento <1.500g.
Lorenzoni F, et al(80)	2014	Italia	10/329	3,03	PCR en orina EG < 37 semanas
Pitlick MM, et al(81)	2015	EEUU	2/589	0,3	EG < 37 semanas
Javid N, et al(63)	2016	Irán	7/759	0,92	PCR en orina
Total (<1.250-1.500 gr)			27/5.015	0,53	
TOTAL (< 37 semanas)			63/9.506	0,66	

* N: Numerador - Prematuros con CMVc. Denominador - Total de prematuros estudiados.

EG: Edad gestacional.

Tabla 18. Análisis conjunto de los estudios sobre la prevalencia de la infección congénita por CMV en distintas poblaciones de recién nacidos prematuros.

Es necesario aclarar que la baja prevalencia encontrada en esta investigación y en el conjunto de la bibliografía existente no implica descartar la necesidad de un cribado de la infección congénita por CMV en los recién nacidos prematuros, fundamentalmente en aquellos más inmaduros. De hecho, el 6-22% de los prematuros menores de 1.500 gramos al nacimiento puede presentar una infección postnatal por CMV, con manifestaciones clínicas potencialmente graves. Recientemente se han publicado en España recomendaciones de cribado de esta población por parte de dos organismos(69,71), el Grupo Castrillo de la Sociedad Española de Neonatología y el Registro Estatal de Infección Congénita por Citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (Figura 14), que aunque proponen metodologías diferentes, coinciden en la importancia de implementar este screening. En esta población, con un riesgo elevado de infección adquirida postnatal, tan sólo la existencia de una muestra microbiológica previa negativa y fiable en las 2 primeras semanas de vida puede descartar la infección congénita por CMV y definir el episodio como una infección postnatal. Las implicaciones de definir con claridad el escenario son muy notables, pues el riesgo de secuelas a largo plazo en el contexto de la infección congénita supera ampliamente al riesgo de presentarlas tras una infección postnatal(71).

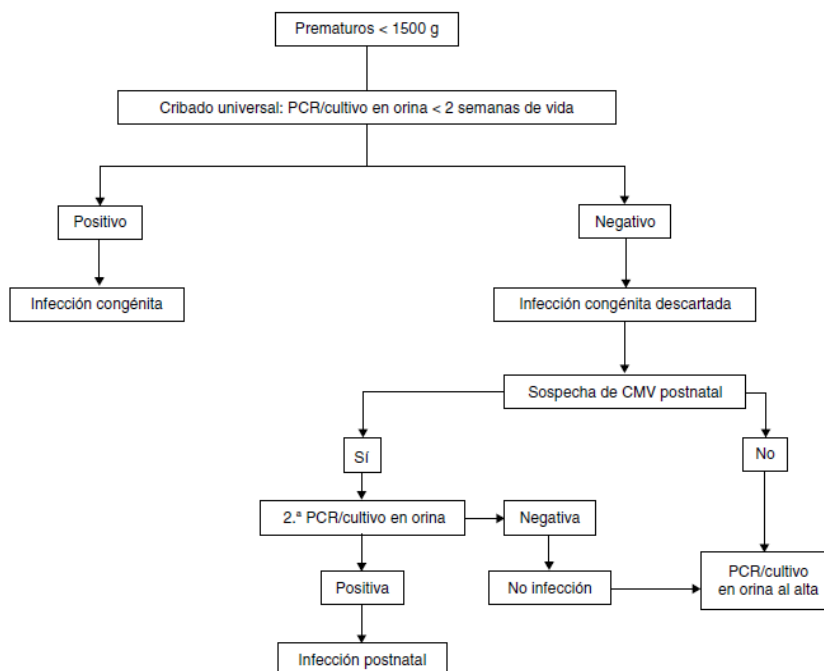


Figura 14. Algoritmo de propuesta para la realización del cribado de la infección por CMV en prematuros con peso <1.500 gramos al nacimiento. REDICCMV.

Autor: Escosa-García et al. (71).

▪ Neonatos de bajo peso para la edad gestacional

Si atendemos al segundo objetivo secundario planteado en esta tesis doctoral, hemos obtenido una prevalencia de la infección congénita por CMV para la muestra de neonatos con BPEG (Grupo 2) que parece moderadamente elevada (1,6%) respecto a los datos existentes en nuestro entorno para recién nacidos sanos (0,3%)(64). El diseño de esta investigación, no obstante, no permite comparar directamente estos resultados. La prevalencia en el Grupo 2 ha resultado significativamente superior ($p=0,003$) a la del grupo de prematuros con peso adecuado para la edad gestacional (Grupo 1).

Tan sólo conocemos dos estudios de diseño similar que hayan atendido a estos dos grupos de neonatos de riesgo potencial simultáneamente, ambos publicados durante el periodo de elaboración de esta tesis doctoral. En el año 2010, Vaudry y colaboradores proponen un estudio piloto en Canadá(77) donde establecen una prevalencia de la infección congénita por CMV del 1,3% en una muestra de recién nacidos prematuros (todos con peso al nacimiento <1.250 gramos) así como una prevalencia en recién nacidos con BPEG del 1,7%. Los resultados para ambos grupos contrastan con la prevalencia de la infección por CMV del 0,42% establecida previamente en Canadá en recién nacidos sanos(54), significativamente menor. La muestra analizada fue, no obstante, muy pequeña, con 79 recién nacidos pretérmino y 58 recién nacidos con BPEG. Lorenzoni y colaboradores publican en el año 2014 otro estudio(80) donde establecen una prevalencia de la infección por CMV del 3,03% en una muestra de recién nacidos prematuros ($N=329$) y del 3,7% en una muestra de recién nacidos con BPEG ($N=54$). Nuevamente, estos datos contrastan con la prevalencia establecida de infección congénita por CMV en Italia (0,18%) para la población general de recién nacidos en un estudio multicéntrico precedente(47). Es necesario aclarar que el diseño de estos dos estudios muestra diferencias notables entre ellos, considerando distintos criterios de inclusión para ambas muestras poblacionales de prematuros y BPEG (Tabla 19).

En esta tesis doctoral se ha analizado una muestra de mucho mayor tamaño para ambos grupos poblacionales de riesgo potencial. El diseño también cuenta con diferencias respecto a las investigaciones de Vaudry y Lorenzoni. En el presente trabajo hemos comparado una muestra poblacional de prematuros de peso adecuado al nacimiento, con distintos grados de inmadurez, frente a neonatos con BPEG independientemente de su edad gestacional al nacimiento, por tanto incluyendo a neonatos pretérmino. A pesar de las importantes discrepancias de diseño entre los dos

estudios precedentes y el de la tesis doctoral que presentamos, es posible establecer algunas diferencias notables entre los resultados (Tabla 19). En los estudios de Vaudry y Lorenzoni se concluye que ambos grupos, tanto recién nacidos pretérmino como de bajo peso para la edad gestacional, presentan un riesgo superior a la población general de recién nacidos de presentar infección congénita por CMV. En nuestra investigación, sin embargo, y de acuerdo con el estudio de Turner y colaboradores(72) realizado sobre pacientes prematuros, hemos detectado una prevalencia significativamente superior en neonatos con bajo peso para la edad gestacional respecto a los prematuros de peso adecuado para la edad gestacional. Además, los resultados nos permiten sugerir, teniendo en cuenta los datos precedentes en nuestro entorno(64) así como los procedentes de metanálisis(4,16), que la prevalencia de la infección congénita por CMV en recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional parece superior a la esperable para la población general de recién nacidos sin factores de riesgo. Por tanto, retomando el objetivo principal de esta tesis doctoral, la población de neonatos de bajo peso para la edad gestacional al nacimiento, presenta una alta rentabilidad para la realización de un cribado de la infección congénita por CMV en nuestra población. Sin embargo, según los hallazgos obtenidos en nuestro estudio, la población de prematuros de peso adecuado para la edad gestacional no parece una población que permita detectar un número superior de pacientes con CMVc a lo que cabría esperar de un, por otra parte deseable, screening universal en la población general de recién nacidos sanos.

Prevalencia de CMVc	Pretérmino (N)	Bajo peso para edad gestacional (N)	Población general de RN*
Vaudry W, et al(77) / 2010	1,3% (79 [†])	1,7% (58 [‡])	0,42%
Lorenzoni F, et al(80) / 2014	3,03% (329 [§])	3,7% (54)	0,18%
Tesis doctoral	0,2% (1.006)	1,6% (316)	0,3-0,7%

* Datos procedentes de otros estudios nacionales no originales del estudio referido.

† Incluye exclusivamente neonatos prematuros con peso <1.250 gramos al nacimiento.

‡ Incluye pacientes con BPEG (p<3) a término o pretérmino cerca de las 37 semanas (38,3 ± 1,7).

§ Incluye neonatos prematuros con diversos grados de inmadurez al nacimiento (<37 semanas).

|| Incluye pacientes con BPEG (p<3) exclusivamente a término.

Tabla 19. Prevalencia de la infección congénita por CMV en estudios que analizan muestras poblacionales de recién nacidos pretérmino y con bajo peso para la edad gestacional simultáneamente.

La evidencia hasta el momento de la necesidad de cribado de la infección congénita por CMV en los pacientes de BPEG sin otra clínica asociada ha sido poco clara, según la reunión europea de expertos en infección congénita por CMV de Leipzig en 2015(155). Sin embargo, varios autores que han evaluado mediante análisis de coste-efectividad los test diagnósticos de las infecciones TORCH que se realizan habitualmente en pacientes de BPEG ingresados en servicios de Neonatología, reconocen que el estudio urinario para cultivo o PCR de CMV podría ser la única evaluación con un beneficio razonable como para ser incluida de rutina(156,157). Van der Weiden y colaboradores encontraron una prevalencia del 2% cuando investigaron la infección congénita por CMV en neonatos de BPEG, aunque su tamaño muestral fue tan solo de 112 pacientes(156). Su prevalencia en esta población contrasta, como sucede en nuestro trabajo, con la comunicada para una población general de recién nacidos en Holanda (0,54%)(49). Wei y colaboradores también sugieren optimizar la realización de pruebas diagnósticas TORCH en pacientes con BPEG y sugieren, no obstante, mantener el estudio de orina para CMV como la única prueba a realizar(157). Sin embargo, en su investigación, la mayoría de pacientes diagnosticados de infección congénita por CMV presentaban microcefalia asociada, por lo que sugieren que la presencia de otras alteraciones clínicas además del BPEG sería recomendable como orientador para mejorar el coste-efectividad del estudio.

En nuestro proyecto hemos documentado una prevalencia de la infección congénita por CMV elevada (1,6%) entre pacientes de BPEG en contraste con los datos disponibles para la población general de neonatos. Además, la mayoría de los casos en nuestra cohorte se han presentado sin microcefalia asociada ni otros signos clínicos evidentes o de alarma (ver apartado 5.5). En la reunión europea de expertos en infección congénita por CMV de Leipzig en 2015 se sugirió que la población de BPEG que podría beneficiarse de un cribado de CMV es aquella que asocia también microcefalia(155). Este trabajo podría por tanto condicionar un cambio de paradigma en las tesis mantenidas hasta ahora por los expertos europeos en infección congénita por CMV.

5.4. Análisis de los resultados del cribado auditivo en los grupos estudiados

La incidencia de la hipoacusia de cualquier etiología y grado es de 5 casos por cada 1.000 nacidos. El cribado neonatal permite confirmar el diagnóstico de la hipoacusia antes de los 6 meses de edad, comparado con los 2 años de media en escenarios donde no se realiza un cribado universal sistemático(158). Esta demora diagnóstica puede producir trastornos importantes en la adquisición del lenguaje y en el desarrollo intelectual del niño. Por tanto, existe un consenso general de los beneficios de realizar el cribado universal al nacimiento, a pesar de que los casos de sordera progresiva o de comienzo tardío, como por ejemplo la que con frecuencia condiciona la infección congénita por CMV, no serían detectados mediante esta estrategia.

En nuestro estudio, el cribado auditivo neonatal no fue superado en el 4,7% de los pacientes prematuros de PAEG y en el 3,7% de los neonatos de BPEG, sin evidenciar diferencias significativas entre los dos grupos. El peso al nacimiento menor de 1.500 gramos, presente en el 27,6% de nuestra muestra, se considera un factor de riesgo de hipoacusia. La prematuridad, sin embargo, no se considera un factor de riesgo de hipoacusia independiente(159). No obstante, el nacimiento pretérmino conlleva con frecuencia ingresos prolongados en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), requiriendo ventilación mecánica invasiva y/o uso de medicación ototóxica que sí suponen factores de riesgo de patología auditiva(159). Algunos estudios han investigado la frecuencia de presentar un cribado auditivo neonatal alterado en muestras poblacionales de neonatos similares a las de nuestra investigación. No obstante, la mayoría han analizado poblaciones con ingreso prolongado en UCIN, lo que no se corresponde exactamente a nuestra muestra, donde hemos analizado pacientes con ingreso en el Servicio de Neonatología, no necesariamente en UCIN. Korres y colaboradores(160) analizaron las diferencias en el resultado del cribado auditivo neonatal entre pacientes ingresados en UCIN y pacientes sin necesidad de ingreso en Neonatología. El 1,9% de los pacientes sin necesidad de ingreso no superó el cribado, mientras que el porcentaje ascendía hasta el 7% en los pacientes ingresados en UCIN. En este trabajo destaca que el 10% de pacientes con gran prematuridad (<32 semanas de edad gestacional) y el 31% de los de peso inferior a 1.500 gramos al nacimiento no superaron el cribado. Yang y colaboradores(161) realizaron seguimiento auditivo de 1.375 prematuros, documentando que el cribado auditivo neonatal inicial no se superó hasta en el 25% de los casos. Sin embargo, entre estos el 62,5% superó el cribado en

una segunda evaluación tras el alta hospitalaria y tan sólo el 0,9% del total de prematuros presentaron hipoacusia a los 5 años de edad.

Por tanto, a pesar de que este aspecto no ha sido analizado en profundidad en nuestro estudio, los datos publicados parecen sugerir que dos muestras poblacionales como las de nuestro trabajo, donde los ingresos en UCIN han sido presumiblemente frecuentes y en ocasiones prolongados y donde el porcentaje de neonatos con peso al nacimiento <1.500 gramos representa el 27,6%, podrían presentar porcentajes de cribado auditivo neonatal alterado más frecuentes que en la población general, tal y como hemos documentado.

5.5. Análisis de los síntomas de la infección congénita

La infección congénita por CMV es sintomática al nacimiento tan sólo en el 10-15% de los casos(1,67,68), sin embargo, en nuestro entorno, el 65% de las secuelas a largo plazo condicionadas por la infección congénita por CMV se producen en pacientes sin signos clínicos evidentes al nacimiento(105). Si atendemos al tercer y cuarto objetivos secundarios planteados en esta tesis doctoral, hemos detectado 7 pacientes con infección congénita por CMV, de entre los cuales solo 3 recién nacidos (42,8%) presentaban signos clínicos evidentes a la exploración física y alteraciones en la neuroimagen. Si atendemos a los dos grupos analizados, la mitad de casos entre los prematuros de PAEG y 2/5 de los casos entre los neonatos de BPEG presentaron síntomas graves al nacimiento. Por tanto, el cribado sistemático de CMV en estos dos grupos ha permitido diagnosticar de forma temprana 4 casos infectados de entre los 7 documentados; hasta el 60% de los casos en el grupo de neonatos de BPEG. Destacamos que estos casos no hubieran sido diagnosticados precozmente en un escenario sin un cribado sistemático en esta población.

Hay que señalar que la realización del cribado auditivo neonatal en nuestra cohorte no resultó de utilidad para la detección de casos potenciales, pues los 7 pacientes con infección congénita por CMV superaron el cribado sin alteraciones, incluso los 3 pacientes con síntomas graves. Se conoce que el cribado auditivo neonatal resulta alterado en tan sólo el 5,2% de los pacientes con infección congénita por CMV(91), lo que explica este resultado. Además, permite la identificación de menos de la mitad del total de las hipoacusias causadas por la infección congénita por CMV(91), también entre los pacientes asintomáticos al nacimiento entre los que Lanzieri y

colaboradores han establecido el desarrollo de hipoacusia a largo plazo en al menos el 25% de los casos(134). Actualmente, y ya desde 2009 en España, se recomienda que en los pacientes con cribado auditivo neonatal alterado se debe estudiar la posibilidad de una infección congénita por CMV(67,68). Desde 2013, algunos territorios de EEUU han implementado por ley una estrategia para aumentar la capacidad de identificación de pacientes con infección por CMV de forma temprana que consiste en la realización de cribado selectivo sistemático de CMV a todos los pacientes con un cribado auditivo neonatal alterado. La experiencia en Utah, el primer estado en implementar esta medida, ha sido recientemente publicada(162). La prevalencia en este estudio de la infección congénita por CMV entre pacientes con un cribado auditivo neonatal alterado ha sido del 5,9%, muy por encima de la prevalencia en población general (<1%). Se han identificado 7 pacientes/año para una población de 51.934 recién nacidos vivos/año, lo que en realidad dista enormemente de los 200-350 casos de infección congénita por CMV que algunos expertos han estimado como esperables para esa población en ese periodo de tiempo(146), lo que indica que esta estrategia, aunque supone un avance, resulta insuficiente. Las alternativas que se plantean son varias; muchos expertos recomiendan el cribado universal de CMV en todos los recién nacidos y ya se ha establecido mediante análisis de coste-efectividad en EEUU la rentabilidad de esta estrategia, incluso por encima del cribado selectivo(123). Sin embargo el despliegue logístico que el cribado universal requeriría exige la optimización, al menos transitoria, de las estrategias de cribado selectivo(118). De cara a esta optimización, en algunos territorios de EEUU (Illinois) ya se está explorando la posibilidad de ampliar el cribado selectivo en pacientes con cribado auditivo alterado a la población de neonatos con BPEG (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02683096), en consonancia con los resultados que nuestro proyecto de investigación ofrece.

Desde 2009, el *Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus*, publicado por Baquero-Artigao y colaboradores, recomienda también la realización de estudio de CMV en los neonatos prematuros y los neonatos con criterios de CIR simétrico (Tabla 5)(68). En nuestra cohorte, 4/7 pacientes (57,2%) presentaron criterios de CIR en las ecografías neonatales. Sin embargo, tan sólo 1 de los casos presentó criterios de CIR simétrico en el periodo prenatal, frente a 3 casos con criterios de CIR asimétrico y 3 casos sin criterios CIR durante el control prenatal. Por tanto, un cribado establecido según las recomendaciones del Documento de consenso hubiera identificado a 3 pacientes (1 paciente con CIR simétrico y 2 pacientes

prematuros de PAEG) mientras que el cribado adicional establecido en esta investigación para neonatos de BPEG ha permitido identificar un número superior de casos (5 pacientes). En la reunión europea de expertos en infección congénita por CMV de Leipzig en 2015 se sugirió que la población de BPEG que podría beneficiarse de un cribado de CMV es aquella que asocia también microcefalia(155), en consonancia con las recomendaciones españolas(68). Sin embargo, en nuestro estudio hemos demostrado que la presencia de pacientes con infección congénita por CMV sin criterios CIR o con CIR asimétrico en una población de pacientes con BPEG es mayoritaria frente a pacientes con CIR simétrico, lo que sugiere según nuestra experiencia un replanteamiento de estas recomendaciones.

En nuestra cohorte, ningún paciente ha presentado alteraciones oftalmológicas, presentes tan sólo en el 20% de los neonatos sintomáticos al nacimiento(66). Un paciente falleció en el periodo neonatal a consecuencia de las complicaciones derivadas de una cardiopatía congénita compleja, lo que ha supuesto una mortalidad total del 14,3% y del 20% respecto a los casos sintomáticos. Actualmente la mortalidad por CMVc sintomático está establecida en torno al 5% de los casos sintomáticos(67), aunque otros expertos han comunicado una mortalidad por encima del 10%(163); el número de pacientes sintomáticos en nuestra cohorte (N=5) ha sido pequeño como para extraer conclusiones respecto a la mortalidad.

5.6. Análisis de las secuelas a largo plazo

La infección congénita por CMV condiciona secuelas a largo plazo en el 18% del conjunto de casos(105), sin embargo, las diferencias entre pacientes sintomáticos y asintomáticos al nacimiento son notables. Mientras en torno a dos terceras partes de los pacientes con secuelas permanentes pertenecen al conjunto de pacientes asintomáticos al nacimiento, a expensas de su mayor frecuencia, el porcentaje esperable de secuelas entre los pacientes con síntomas al nacer es muy superior (40-58%) al de los pacientes asintomáticos (13,5%)(4). En nuestra cohorte el pequeño número de pacientes con seguimiento a largo plazo (N=5) limita las posibles conclusiones. Además, el último paciente de nuestra cohorte nació hace menos de 5 años, por lo que el seguimiento todavía no se ha completado. El aspecto más destacable ha sido la importante repercusión de la sintomatología grave al nacimiento. En nuestra cohorte, 3 pacientes presentaron síntomas graves, entre los cuales 1 falleció en el periodo neonatal. De entre

los 2 restantes, 1 paciente presenta a los 4 años de seguimiento secuelas neurológicas leves. Entre el resto de pacientes con seguimiento completo a los 4 años, ninguno ha presentado por el momento secuelas. Sin embargo, está establecido que el seguimiento debe realizarse, incluso en los pacientes asintomáticos, hasta al menos los 6 años de edad. En el reciente análisis de la cohorte longitudinal de pacientes asintomáticos del Texas Children's Hospital(134), no se ha establecido una aparición significativa de casos de hipoacusia “de novo” por encima de los 6 años de edad, por lo que proponen un seguimiento hasta ese momento entre los pacientes asintomáticos sin secuelas detectadas.

En nuestra serie no hemos documentado por el momento la presencia de hipoacusia a largo plazo en ninguno de los 2 casos asintomáticos al nacimiento. No obstante, existe un interés creciente en establecer el impacto del CMVc asintomático desde el punto de vista auditivo, pues una publicación reciente sugiere que hasta el 25% de estos pacientes podrían desarrollar secuelas auditivas con potencial impacto en el lenguaje y el neurodesarrollo(134). Si estos datos se confirman en otras cohortes, el impacto a largo plazo de la infección congénita por CMV asintomática, y por tanto silente al nacimiento, podría ser incluso mayor del considerado hasta ahora. Estas evidencias corroboran el importante problema de infradiagnóstico de la infección y la ausencia de intervención en un número importante de niños que podrían ver mejoras en el pronóstico a largo plazo de su patología, fundamentalmente desde el punto de vista auditivo, del lenguaje y del neurodesarrollo global en caso de implementar, como hemos propuesto en esta investigación, estrategias de detección precoz.

5.7. Limitaciones del estudio

El diseño de nuestro trabajo condiciona una serie de limitaciones. Se trata de un estudio realizado en un único centro hospitalario de muy alta complejidad. Un diseño multicéntrico quizá permitiría estudiar muestras de pacientes en distintos contextos epidemiológicos respecto a la prevalencia de la infección congénita por CMV, que puede ser variable en dependencia de factores como el nivel socio-económico de la población, edad media, paridad, profesión o estado civil maternos así como distribución étnica de la población. No obstante, el amplio tamaño muestral en nuestro estudio permite dotar a nuestros hallazgos de una alta fiabilidad, a pesar de esta limitación. Además, al tratarse de un centro de referencia tanto en Obstetricia como en

Neonatología, se recibe un importante número de pacientes de diferentes áreas de la Comunidad de Madrid.

Asimismo no contamos con datos propios sobre la prevalencia de la infección congénita por CMV en una población general de recién nacidos. No obstante, los datos de estudios precedentes en nuestro entorno(64) y los resultados de amplios metaanálisis recientes(4,16) nos han permitido contextualizar los resultados.

La cohorte de pacientes en nuestro estudio procede de neonatos ingresados, por lo que cabría plantearse si los resultados pueden extrapolarse a aquellos pacientes no hospitalizados. Sin embargo, la infección congénita por CMV no es una patología cuya prevalencia en pacientes con las características definidas en los criterios de inclusión difiera entre pacientes ingresados y pacientes ambulantes que, por estar más estables al nacimiento, acompañan a sus madres en la Maternidad.

La recogida retrospectiva de algunos datos clínicos en los grupos estudiados ha sido otra limitación que es conveniente destacar. A pesar de ello, el porcentaje de pérdida de pacientes para todos los casos ha sido bajo, permitiendo obtener conclusiones relevantes.

6. APLICABILIDAD CLÍNICA DEL ESTUDIO

6. APLICABILIDAD CLÍNICA DEL ESTUDIO

Nuestro trabajo se ha realizado en una cohorte muy numerosa de pacientes procedentes de un centro hospitalario de alta complejidad. Los criterios de inclusión para cada grupo han sido correctamente definidos, prematuros de peso adecuado al nacimiento y neonatos de bajo peso para la edad gestacional. La edad gestacional y el peso para la edad gestacional y sexo son parámetros registrados en todos los hospitales materno-infantiles y por tanto muy asequibles. Las tablas y parámetros utilizados para la adecuación del peso al nacimiento de Carrascosa(144,145) son de amplia distribución y uso en nuestro país para población neonatal.

A la luz de los datos disponibles de otras cohortes de pacientes(72,74,77,78,80,156), la prevalencia variable de la infección congénita por CMV en distintos territorios para poblaciones generales de neonatos suele implicar una diferencia proporcional en la prevalencia de la infección, siendo esta mayor en neonatos de BPEG y similar o incluso menor para prematuros de la misma área geográfica.

A pesar de las limitaciones que pueden condicionar los hallazgos de un estudio no multicéntrico, nuestros datos apoyan la aplicabilidad clínica del estudio en otras áreas geográficas con diferentes prevalencias de CMVc y consideramos que la mayor validez de esta investigación, sustentada en el amplio número de pacientes, es su traslación a la práctica clínica habitual.

7. IMPACTO EN SALUD PÚBLICA DEL ESTUDIO

7. IMPACTO EN SALUD PÚBLICA DEL ESTUDIO

En 2015 nacieron en España 420.290 niños. En la Comunidad de Madrid se produjeron 64.879 nacimientos en el mismo periodo(164). Considerando una prevalencia de infección congénita por CMV entre el 0,3-0,7% de los recién nacidos, se infectarían en torno a 2.100 recién nacidos cada año en nuestro país y 324 en la Comunidad de Madrid. El número de pacientes cada año con secuelas a largo plazo derivadas del CMVc sería de 378 en España y 58 en la Comunidad de Madrid.

Actualmente existen recomendaciones bien establecidas en España respecto a los pacientes que deberían beneficiarse del despistaje de CMV en las primeras 2 semanas de vida (Tabla 5). Sin embargo en esta investigación y en ausencia actual de un screening neonatal universal de la enfermedad, demostramos el interés de realizar además un cribado sistemático de la infección congénita por CMV en neonatos con bajo peso para la edad gestacional ($P < 10$ para edad gestacional y sexo), lo que por definición supondría en torno al 10% de los nacimientos (42.029 al año en España; 6.487 al año en la Comunidad de Madrid). Con una prevalencia documentada en nuestra cohorte para este grupo de pacientes del 1,6%, la realización sistemática del cribado nos permitiría diagnosticar en torno a 672 casos al año en España y 103 casos en la Comunidad de Madrid de infección congénita por CMV en las primeras 2 semanas de vida. Esto podría representar la detección precoz de aproximadamente 1 de cada 3 casos de infección congénita por CMV en nuestro medio, tan sólo mediante la implantación de esta estrategia aislada.

No conocemos la incidencia anual real de la infección congénita por CMV en España. Se asume que el 10-15% de los casos presentan síntomas al nacimiento que conllevarían, en un escenario óptimo, realizar un estudio etiológico. La implantación del screening sistemático en todos los neonatos de bajo peso para la edad gestacional y el seguimiento posterior de los casos detectados, podría duplicar la capacidad diagnóstica precoz de esta enfermedad en nuestros hospitales, con la consecuente eficiencia de la capacidad de intervención sobre el pronóstico lingüístico y del neurodesarrollo en estos pacientes.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La población de neonatos de bajo peso para la edad gestacional es, según nuestra experiencia, la cohorte con mayor rentabilidad del cribado sistemático de la infección congénita por CMV.
2. La implementación rutinaria del cribado en neonatos de bajo peso para la edad gestacional permitiría aumentar significativamente la capacidad de diagnóstico precoz de la infección congénita por CMV en España. En nuestro estudio, el cribado en esta población de neonatos ha permitido identificar más del doble de casos que los que se hubieran detectado siguiendo las recomendaciones actuales en nuestro medio.
3. La prevalencia de la infección congénita por CMV en nuestra población de prematuros con peso adecuado para la edad gestacional es del 0,2%, es decir comparable e incluso inferior a la de poblaciones generales de recién nacidos.
4. Demostramos en este trabajo una elevada prevalencia de la infección congénita por CMV en neonatos de bajo peso para la edad gestacional (1,6%), superior a la establecida en nuestro medio para poblaciones generales de recién nacidos.
5. Destacamos que más de la mitad de recién nacidos prematuros o con bajo peso con infección congénita por CMV de nuestro estudio no presentan sintomatología evidente al nacimiento.
6. Todos los niños diagnosticados de infección congénita por CMV, incluso con síntomas graves, superaron el cribado auditivo neonatal. Por tanto el cribado auditivo no resultó de utilidad en nuestra cohorte para detectar casos potenciales de infección congénita por CMV.
7. La mayor parte de los pacientes diagnosticados mediante esta estrategia de cribado (57,2%) presentaron criterios prenatales de crecimiento intrauterino restringido (CIR), no obstante en la mayor parte de los casos fueron criterios de CIR asimétrico, escenario en el que, según las recomendaciones actuales, no se realiza el cribado rutinario de la infección por CMV.
8. Encontramos secuelas a largo plazo en 1 de cada 5 pacientes con infección congénita por CMV, con un seguimiento de 4 años, sin evidenciar por el

momento secuelas entre los pacientes con síntomas leves o asintomáticos al nacimiento de nuestra cohorte.

9. Los datos presentados en este trabajo de investigación apoyan el beneficio en salud que aportaría realizar un screening sistemático de CMV a todos los recién nacidos en nuestro medio. A falta de la implantación de esta medida, recomendamos el screening en todos los recién nacidos con CIR, tanto simétrico como asimétrico, y en los de bajo peso para su edad gestacional.

9. REFERENCIAS

9. REFERENCIAS

1. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The «silent» global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):86-102.
2. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol.* 2008;197(2):65-73.
3. Saigal S, Lunyk O, Larke RP, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child.* 1982;136(10):896-901.
4. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;17(5):355-63.
5. Pediatrics Clerkship. The University of Chicago [Internet]. Chicago: The University of Chicago; 2013 [citado 14 de agosto de 2016]. Disponible en: <https://pedclerk.bsd.uchicago.edu/page/cytomegalovirus-cmv>
6. Davison AJ, Eberle R, Ehlers B, Hayward GS, McGeoch DJ, Minson AC, et al. The order Herpesvirales. *Arch Virol.* 2009;154(1):171-7.
7. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):76-98.
8. Sanbonmatsu Gámez S, Ruiz MP, Navarro Marí JM. Infección por citomegalovirus humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 Suppl 1:15-22.
9. Murphy E, Rigoutsos I, Shibuya T, Shenk TE. Reevaluation of human cytomegalovirus coding potential. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(23):13585-90.
10. Varnum SM, Streblow DN, Monroe ME, Smith P, Auberry KJ, Pasa-Tolic L, et al. Identification of proteins in human cytomegalovirus (HCMV) particles: the HCMV proteome. *J Virol.* 2004;78(20):10960-6.

11. Halwachs-Baumann G, editor. Congenital Cytomegalovirus Infection. Epidemiology, Diagnosis, Therapy. 1st ed. Wien: SpringerWienNewYork; 2011.
12. Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
13. Ryckman BJ, Jarvis MA, Drummond DD, Nelson JA, Johnson DC. Human cytomegalovirus entry into epithelial and endothelial cells depends on genes UL128 to UL150 and occurs by endocytosis and low-pH fusion. *J Virol*. 2006;80(2):710-22.
14. Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;325:63-83.
15. Bissinger AL, Sinzger C, Kaiserling E, Jahn G. Human cytomegalovirus as a direct pathogen: correlation of multiorgan involvement and cell distribution with clinical and pathological findings in a case of congenital inclusion disease. *J Med Virol*. 2002;67(2):200-6.
16. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253-76.
17. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):e11-13.
18. Pereira L, Petitt M, Tabata T. Cytomegalovirus infection and antibody protection of the developing placenta. *Clin Infect Dis*. 2013;57 Suppl 4:S174-177.
19. Hemmings DG, Guilbert LJ. Polarized release of human cytomegalovirus from placental trophoblasts. *J Virol*. 2002;76(13):6710-7.
20. Fisher S, Genbacev O, Maidji E, Pereira L. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis. *J Virol*. 2000;74(15):6808-20.
21. Bodéus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstet Gynecol*. 1999;93(5 Pt 1):658-60.

22. Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115(7):830-5.
23. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011;52(3):244-6.
24. Parry S, Holder J, Strauss JF. Mechanisms of trophoblast-virus interaction. *J Reprod Immunol.* 1997;37(1):25-34.
25. Pereira L, Maidji E. Cytomegalovirus infection in the human placenta: maternal immunity and developmentally regulated receptors on trophoblasts converge. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;325:383-95.
26. Schleiss MR. Cytomegalovirus in the neonate: immune correlates of infection and protection. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:501801.
27. Chaudhuri S, Lowen B, Chan G, Davey A, Riddell M, Guilbert LJ. Human cytomegalovirus interacts with toll-like receptor 2 and CD14 on syncytiotrophoblasts to stimulate expression of TNFalpha mRNA and apoptosis. *Placenta.* 2009;30(11):994-1001.
28. Noyola DE, Fortuny C, Muntasell A, Noguera-Julian A, Muñoz-Almagro C, Alarcón A, et al. Influence of congenital human cytomegalovirus infection and the NKG2C genotype on NK-cell subset distribution in children. *Eur J Immunol.* 2012;42(12):3256-66.
29. Muller WJ, Jones CA, Koelle DM. Immunobiology of herpes simplex virus and cytomegalovirus infections of the fetus and newborn. *Curr Immunol Rev.* 2010;6(1):38-55.
30. Kovács IJ, Hegedus K, Pál A, Pusztai R. Production of proinflammatory cytokines by syncytiotrophoblasts infected with human cytomegalovirus isolates. *Placenta.* 2007;28(7):620-3.

31. Fujikawa T, Numazaki K, Asanuma H, Kudo R, Tsutsumi H. Frequency of human cytomegalovirus-specific T cells during pregnancy determined by intracellular cytokine staining. *J Med Virol.* 2003;71(4):527-31.
32. Revello MG, Lilleri D, Zavattoni M, Furione M, Genini E, Comolli G, et al. Lymphoproliferative response in primary human cytomegalovirus (HCMV) infection is delayed in HCMV transmitter mothers. *J Infect Dis.* 2006;193(2):269-76.
33. Fujikawa T, Numazaki K, Asanuma H, Tsutsumi H. Human cytomegalovirus infection during pregnancy and detection of specific T cells by intracellular cytokine staining. *Int J Infect Dis.* 2003;7(3):215-21.
34. La Rosa C, Diamond DJ. The immune response to human CMV. *Future Virol.* 2012;7(3):279-93.
35. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1350-62.
36. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1316-26.
37. Maidji E, McDonagh S, Genbacev O, Tabata T, Pereira L. Maternal antibodies enhance or prevent cytomegalovirus infection in the placenta by neonatal Fc receptor-mediated transcytosis. *Am J Pathol.* 2006;168(4):1210-26.
38. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Britto RM, de Lima Isaac M, de Carvalho e Oliveira PF, Boppana S, et al. Birth Prevalence and Natural History of Congenital Cytomegalovirus (CMV) Infection in a Highly Seroimmune Population. *Clin Infect Dis.* 2009;49(4):522-8.
39. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, De Lima Isaac M, Amaral FR, Carvalheiro CG, Aragon DC, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection as a Cause of Sensorineural Hearing Loss in a Highly Immune Population. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(12):1043-6.

40. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, et al. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20162128.
41. Mwaanza N, Chilukutu L, Tembo J, Kabwe M, Musonda K, Kapasa M, et al. High rates of congenital cytomegalovirus infection linked with maternal HIV infection among neonatal admissions at a large referral center in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):728-35.
42. Olusanya BO, Slusher TM, Boppana SB. Prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Nigeria: a pilot study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):322-4.
43. Dar L, Pati SK, Patro ARK, Deorari AK, Rai S, Kant S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in a highly seropositive semi-urban population in India. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(9):841-3.
44. Dar L, Namdeo D, Kumar P, Thakar A, Kant S, Rai S, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection and Permanent Hearing Loss in Rural North Indian Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016. [Epub ahead of print]
45. Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Svanberg L. Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. Analysis of maternal sera. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71(1):109-13.
46. Schlesinger Y, Halle D, Eidelman AI, Reich D, Dayan D, Rudensky B, et al. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(5):F371-374.
47. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Calvario A, Germinario C, Bozzi A, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2):156-9.
48. Paixão P, Almeida S, Gouveia P, Vilarinho L, Vaz Osório R. Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns. *Euro Surveill*. 2009;14(9):13-5.

49. de Vries JJC, Korver AMH, Verkerk PH, Rusman L, Claas ECJ, Loeber JG, et al. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors. *J Med Virol*. 2011;83(10):1777-82.
50. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20(4):202-13.
51. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1143-51.
52. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: screening of two diverse newborn populations, 1980-1990. *J Infect Dis*. 1993;168(3):552-6.
53. Andersen HK, Brostrøm K, Hansen KB, Leerhøy J, Pedersen M, Osterballe O, et al. A prospective study on the incidence and significance of congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr Scand*. 1979;68(3):329-36.
54. Larke RP, Wheatley E, Saigal S, Chernesky MA. Congenital cytomegalovirus infection in an urban Canadian community. *J Infect Dis*. 1980;142(5):647-53.
55. Peckham CS, Chin KS, Coleman JC, Henderson K, Hurley R, Preece PM. Cytomegalovirus infection in pregnancy: preliminary findings from a prospective study. *Lancet*. 1983;1(8338):1352-5.
56. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis*. 1999;31(5):443-57.
57. Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M, Engele H, Rosegger H, Fölsch B, et al. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a 5-y study. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(2):137-42.
58. Numazaki K, Fujikawa T. Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan. *BMC Infect Dis*. 2004;4:22.

59. Yamagishi Y, Miyagawa H, Wada K, Matsumoto S, Arahori H, Tamura A, et al. CMV DNA detection in dried blood spots for diagnosing congenital CMV infection in Japan. *J Med Virol*. 2006;78(7):923-5.
60. Engman M-L, Malm G, Engstrom L, Petersson K, Karltorp E, Tear Fahnehjelm K, et al. Congenital CMV infection: prevalence in newborns and the impact on hearing deficit. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(11-12):935-42.
61. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011;364(22):2111-8.
62. Paradiž KR, Seme K, Puklavac E, Paro-Panjan D, Poljak M. Prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Slovenia: a study on 2,841 newborns. *J Med Virol*. 2012;84(1):109-15.
63. Javid N, Cheraghali F, Moradi A, Kelishadi M, Tabarraei A. Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection in Iran. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(9):1052.
64. Pérez-Rivilla A, Tejedor J, Gómez-Garcés J. Incidencia de infección congénita por citomegalovirus (CMV) en un área del sur de Madrid. VII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Torremolinos, Málaga. 1996:156; A20/8.
65. de Ory F, Ramírez R, García Comas L, León P, Sagües MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol*. 2004;19(1):85-9.
66. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(2):93-9.
67. Shah T, Luck S, Sharland M, Kadambari S, Heath P, Lyall H. Fifteen-minute consultation: diagnosis and management of congenital CMV. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016; 101(5):232-5.

68. Baquero-Artigao F, Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(6):535-47.
69. Botet F, Figueras Aloy J, Álvarez E, de Alba C, Dorronsolo I, Echaniz Urcelay I, et al. Cribado universal de infección por citomegalovirus en prematuros de menos de 1.500 g. *An Pediatr (Barc)*. 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.01.011>
70. Pallás-Alonso CR, Alonso-Díaz C, Bergón-Sendín E, Moral-Pumarega MT. Dudas sobre la justificación del cribado universal de la infección por citomegalovirus en prematuros de menos de 1.500 g. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(1):68-9.
71. Escosa-García L, Baquero-Artigao F, Noguera Julian A, Blázquez Gamero D, miembros del Comité Científico del Registro Estatal de Infección Congénita por Citomegalovirus (REDICCMV). Cribado de citomegalovirus en prematuros menores de 1.500 g. Comité Científico del Registro Estatal de Infección Congénita por Citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(1):70-1.
72. Turner KM, Lee HC, Boppana SB, Carlo WA, Randolph DA. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2014;133(3):e609-615.
73. Panhani S, Heinonen KM. Screening for congenital cytomegalovirus infection among preterm infants born before the 34th gestational week in Finland. *Scand J Infect Dis*. 1994;26(4):375-8.
74. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Cristina P, Pinto G, Moraes Figueiredo LT, Jorge SM. Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(2):188-92.
75. Sharland M, Khare M, Bedford-Russell A. Prevention of postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(2):F140.

76. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, do Carmo Rego MA, Pinto PCG, da Motta MSF, Calixto C. Perinatal or early-postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants under 34 weeks gestation born to CMV-seropositive mothers within a high-seroprevalence population. *J Pediatr*. 2004;145(5):685-8.
77. Vaudry W, Rosychuk RJ, Lee BE, Cheung PY, Pang X, Preiksaitis JK. Congenital cytomegalovirus infection in high-risk Canadian infants: Report of a pilot screening study. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2010;21(1):e12-19.
78. DePasquale JM, Freeman K, Amin MM, Park S, Rivers S, Hopkins R, et al. Efficient linking of birth certificate and newborn screening databases for laboratory investigation of congenital cytomegalovirus infection and preterm birth: Florida, 2008. *Matern Child Health J*. 2012;16(2):486-94.
79. Álvarez Domínguez E, Figueras Aloy J, Botet Mussons F, Marcos Maeso MA, Pérez Fernández JM. Cribado de la infección por citomegalovirus en recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(1):3-9.
80. Lorenzoni F, Lunardi S, Liumbruno A, Ferri G, Madrigali V, Fiorentini E, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in preterm and small for gestational age infants. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2014;27(15):1589-93.
81. Pitlick MM, Orr K, Momany AM, McDonald EL, Murray JC, Ryckman KK. Determining the prevalence of cytomegalovirus infection in a cohort of preterm infants. *J Neonatal-Perinat Med*. 2015;8(2):137-41.
82. Scala C, Humphrey H, Bhide A, et al. Extra-brain ultrasound abnormalities in fetuses with congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *European Congenital Cytomegalovirus Initiative* (2016). Venice, Italy. 2016.
83. Scala C, Humphrey H, Bhide A, et al. Ultrasound brain abnormalities in fetuses with congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *European Congenital Cytomegalovirus Initiative* (2016). Venice, Italy. 2016.
84. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2013;57 Suppl 4:S178-181.

85. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2014;164(4):855-9.
86. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr*. 2006;165(11):773-8.
87. Blázquez D. Risk factors associated with hearing loss and neurologic impairment in the Spanish network of infants with congenital cytomegalovirus infection (REDICCMV). 34th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Brighton, United Kingdom. 2016.
88. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2001;138(3):325-31.
89. Berge P, Stagno S, Federer W, Cloud G, Foster J, Utermohlen V, et al. Impact of asymptomatic congenital cytomegalovirus infection on size at birth and gestational duration. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9(3):170-5.
90. Demmler-Harrison GJ. Growing up with congenital CMV. Family session. European Congenital Cytomegalovirus Initiative (2016). Venice, Italy. 2016.
91. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr*. 1999;135(1):60-4.
92. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(5):972-82.
93. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS*. 2000;4(2):110-6.
94. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(4):680-715.

95. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA*. 1986;256(14):1904-8.
96. Baquero-Artigao F. Citomegalovirus congénito: ¿es necesario un cribado serológico durante el embarazo? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(6):363-9.
97. Zalel Y, Gilboa Y, Berkenshtat M, Yoeli R, Auslander R, Achiron R, et al. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(4):417-20.
98. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2008;41(3):192-7.
99. Ruellan-Eugene G, Barjot P, Campet M, Vabret A, Herlicoviez M, Muller G, et al. Evaluation of virological procedures to detect fetal human cytomegalovirus infection: avidity of IgG antibodies, virus detection in amniotic fluid and maternal serum. *J Med Virol*. 1996;50(1):9-15.
100. Boppana SB, Smith RJ, Stagno S, Britt WJ. Evaluation of a microtiter plate fluorescent-antibody assay for rapid detection of human cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol*. 1992;30(3):721-3.
101. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Bernstein DI, et al. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. *J Infect Dis*. 2014;210(9):1415-8.
102. de Vries JJC, van der Eijk AA, Wolthers KC, Rusman LG, Pas SD, Molenkamp R, et al. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2012;53(2):167-70.
103. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Marin LJ, Brito RM, Oliveira PFC, Coelho TB. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? *J Clin Virol*. 2006;36(3):228-30.

104. Koyano S, Inoue N, Nagamori T, Moriuchi H, Azuma H. Newborn screening of congenital cytomegalovirus infection using saliva can be influenced by breast feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(2):F182.
105. de Vries JJC, Vossen ACTM, Kroes ACM, van der Zeijst BAM. Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafness of policy makers. *Rev Med Virol.* 2011;21(1):54-61.
106. Demmler-Harrison GJ. Congenital Cytomegalovirus Infection: The Elephant in Our Living Room. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1142-4.
107. Adler SP. Congenital cytomegalovirus screening. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(12):1105-6.
108. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. WHO Public Health Pap. 1968;34:1-163.
109. Cannon MJ. Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness. *J Clin Virol.* 2009;46 Suppl 4:S6-10.
110. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2151-64.
111. Cheeran MC-J, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):99-126.
112. Barbi M, Binda S, Caroppo S. Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. *Rev Med Virol.* 2006;16(6):385-92.
113. Soetens O, Vauloup-Fellous C, Foulon I, Dubreuil P, De Saeger B, Grangeot-Keros L, et al. Evaluation of different cytomegalovirus (CMV) DNA PCR protocols for analysis of dried blood spots from consecutive cases of neonates with congenital CMV infections. *J Clin Microbiol.* 2008;46(3):943-6.
114. de Vries JJC, Claas ECJ, Kroes ACM, Vossen ACTM. Evaluation of DNA extraction methods for dried blood spots in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2009;46 Suppl 4:S37-42.

115. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW, Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*. 2010;303(14):1375-82.
116. Vives-Oñós I, Soler-Palacín P, Codina-Grau MG, Martín-Nalda A, López-Galera RM, Marín-Soria JL, et al. ¿Podemos descartar infección congénita por citomegalovirus cuando la reacción en cadena de la polimerasa viral es negativa en la prueba del talón? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(9):570-3.
117. Ciorba A, Bovo R, Trevisi P, Bianchini C, Arboretti R, Martini A. Rehabilitation and outcome of severe profound deafness in a group of 16 infants affected by congenital cytomegalovirus infection. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*. 2009;266(10):1539-46.
118. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Rev Med Virol*. 2014;24(5):291-307.
119. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, Van Hoecke H, De Leenheer E, Boudewyns A, et al. Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. *J Pediatr*. 2016;172:110-115.e2.
120. Robinshaw HM. Early intervention for hearing impairment: differences in the timing of communicative and linguistic development. *Br J Audiol*. 1995;29(6):315-34.
121. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics*. 1998;102(5):1161-71.
122. Moeller MP. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics*. 2000;106(3):E43.
123. Gantt S, Dionne F, Kozak FK, Goshen O, Goldfarb DM, Park AH, et al. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1173-80.

124. Bergelson J. Current Screening for Congenital CMV: Who Are We Missing? [Internet] Medscape, WebMD LLC; 2016. [citado 1 Abr 2017]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/872546>
125. Din ES, Brown CJ, Grosse SD, Wang C, Bialek SR, Ross DS, et al. Attitudes toward newborn screening for cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1434-1442.
126. Zavattoni M, Lombardi G, Rognoni V, Furione M, Klersy C, Stronati M, et al. Maternal, fetal, and neonatal parameters for prognosis and counseling of HCMV congenital infection. *J Med Virol*. 2014;86(12):2163-70.
127. Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Tridapalli E, Sandri F, et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2007;150(2):157-61.
128. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(7):823-9.
129. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn*. 2001;21(5):362-77.
130. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(7):900-5.
131. Fabbri E, Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, et al. Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118(4):448-56.
132. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny J-F, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):342.e1-9.

-
133. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol*. 2000;11(5):283-90.
 134. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness AC, Bialek SR, et al. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017;139(3): e20162610.
 135. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2002;110(4):762-7.
 136. Capretti MG, Lanari M, Tani G, Ancora G, Sciutti R, Marsico C, et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev*. 2014;36(3):203-11.
 137. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics*. 2006;117(1):e76-83.
 138. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr*. 2005;146(6):817-23.
 139. Ross SA, Novak Z, Fowler KB, Arora N, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(7):588-92.
 140. Kimberlin DW, Lin C-Y, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143(1):16-25.
 141. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009;46 Suppl 4:S22-26.

142. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933-43.
143. del Rosal T, Baquero-Artigao F, Blázquez D, Noguera-Julian A, Moreno-Pérez D, Reyes A, et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *J Clin Virol*. 2012;55(1):72-4.
144. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejó A, Copil Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):544-51.
145. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24-42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997-2002). *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(5):406-16.
146. Grosse SD, Dollard SC, Kimberlin DW. Screening for Congenital Cytomegalovirus After Newborn Hearing Screening: What Comes Next? *Pediatrics*. 2017;139(2).
147. Nuñez-Ramos R, Becerril J, Blázquez D, Rojo P, de Vergas J, Folgueira D, et al. Diagnóstico precoz de la infección congénita por citomegalovirus: oportunidades perdidas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(2):93-6.
148. Melamed N, Yogev Y, Glezerman M. Fetal gender and pregnancy outcome. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2010;23(4):338-44.
149. Challis J, Newnham J, Petraglia F, Yeganegi M, Bocking A. Fetal sex and preterm birth. *Placenta*. 2013;34(2):95-9.
150. Getahun D, Demissie K, Marcella S, Rhoads G. The impact of changes in preterm birth among twins on stillbirth and infant mortality in the United States. *J Perinatol*. 2014;34(11):823-9.

151. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
152. Documento de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia Defectos del crecimiento fetal. 2014. [citado 1 Abr 2017]. Disponible en: <http://www.sego.es/usuarios/login.action?ReturnUrl=%2fpublicaciones%2fgapsegocom&#content>
153. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
154. Sebastiani G, Pertierra Cortada A, Vidal Sordé E, Figueras Aloy J, Balasch Cortina J. Factores relacionados con las técnicas de reproducción asistida y su repercusión en el neonato. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(4):323-32.
155. Shah T, Lyall H, Luck S, Kadambari S, Sharland M, Bamford A, et al. ESPID Congenital CMV Group Meeting; 2015 May 12-16; Leipzig, Germany.
156. van der Weiden S, de Jong EP, Te Pas AB, Middeldorp JM, Vossen ACTM, Rijken M, et al. Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates? *Early Hum Dev*. 2011;87(2):103-7.
157. Wei D, Sardesai SR, Barton L. The C in TORCH: a cost-effective alternative to screening small-for-gestational-age infants. *Neonatology*. 2014;106(1):24-9.
158. Cortés Rico O, Pallás Alonso CR, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Revuelta JC, Esparza Olcina J, Sánchez-Ventura JG, et al. Resumen PAPPS infancia y adolescencia 2016. *Aten Primaria*. 2016;48 Suppl 1:127-47.
159. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Detección de la hipoacusia en el neonato. 2008. [citado 1 Abr 2017]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/3_2.pdf
160. Korres S, Nikolopoulos TP, Komkotou V, Balatsouras D, Kandiloros D, Constantinou D, et al. Newborn hearing screening: effectiveness, importance of

- high-risk factors, and characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery. *Otol Neurotol*. 2005;26(6):1186-90.
161. Yang HC, Sung CM, Shin DJ, Cho YB, Jang CH, Cho H-H. Newborn hearing screening in prematurity: fate of screening failures and auditory maturation. *Clin Otolaryngol*. 2016;42(3):661-667.
162. Diener ML, Zick CD, McVicar SB, Boettger J, Park AH. Outcomes From a Hearing-Targeted Cytomegalovirus Screening Program. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20160789.
163. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health*. 2005;5:70.
164. Instituto Nacional de Estadística. Madrid: INE; c2016. Estadísticas del Movimiento Natural de la Población (Nacimientos, Defunciones y Matrimonios) [Internet]. [citado 1 Abr 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np1007.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1. EVALUACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador Luis Escosa García del Servicio de Pediatría General del Hospital Infantil del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **'CRIBADO DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS EN DISTINTAS POBLACIONES NEONATALES'**, Versión 1 de 23 septiembre 2016, código HULP: PI-2520,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos éticos y legales necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el Dr. Luis Escosa García del Servicio de Pediatría General del Hospital Infantil del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 6 de octubre de 2016

Firmado: D^a Almudena Castro Conde

ÍNDICE ANTROPONÍMICO

ÍNDICE ANTROPONÍMICO

Baquero-Artigao, Fernando	81, 119
Barbi, Maria	44
Berge, Pamela	51
Boppana, Suresh B.	46, 49, 59, 109
Cannon, Michael J.	44
Carrascosa, Antonio	78, 80, 125
Demmler-Harrison, Gail J.	50
DePasquale, John M.	110
De Vries, Jutte J.C.	59, 105
Din, Erica S.	61
Dollard, Sheila C.	58, 105, 109, 111
Gantt, Soren	61
Grosse, Scott D.	105
Jungner, G	58
Kenneson, Aileen	44, 109, 111
Kimberlin, David W.	105
Korres, S.	117
Lanari, Marcello	66
Leruez-Ville, Marianne	63
Lorenzoni, Francesca	114
Nigro, Giovanni	42, 64
Núñez-Ramos, Raquel	105
Paixao, Paulo	44
Pérez-Rivilla, Alfredo	109
Pitlick, Mitchell M.	110
Revello, Maria Grazia	64
Turner, Kristen M.	46, 110, 115
Van der Weiden, S.	116
Vaudry, Wendy	114
Wei, Daniel	116
Wilson, J.M.G.	58
Yamamoto, Aparecida Y.	110
Yang, H.C.	117